

**Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten
Formamiden durch Wasserabspaltung und ihre Umsetzung
mit Carbonylverbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure
oder Aluminiumazid**

Rudolf Meyr

1961

Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden
durch Wasserabspaltung und ihre Umsetzung mit Carbonylverbindungen
und Stickstoffwasserstoffsäure oder Aluminiumazid

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Rudolf Meyr

aus

München

1961



Berichterstatter: 1. Dr. I. Ugi
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 13. DEZ. 1961

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Anleitung von
Herrn Priv.-Doz. Dr. Ivar Karl Ugi
im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit vom
Januar 1958 bis April 1961 durchgeführt.

Meinem geschätzten Lehrer danke ich herzlich für die bereitwillig gewährte
Hilfe.

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen schulde ich Dank für wohlwollende Förderung der
Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

	Seite
A. Einleitung und Problemstellung.....	1
B. Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden durch Wasserabspaltung	3
a) Vorversuche	3
b) Darstellung aliphatischer Isonitrile	4
c) Darstellung aromatischer Isonitrile	5
Tabelle 1 (Präparative Daten der dargestellten Isonitrile)	6
d) Reaktionsverlauf.....	5
e) IR-Absorption von Isonitrilen	7
Tabelle 2 (IR-Daten der dargestellten Isonitrile)	9
f) UV-Absorption von Isonitrilen	10
Abbildung 1 (UV-Absorptionsspektren verschiedener Isonitrile in Äthanol)	10
Abbildung 2 (UV-Absorptionsspektren p-substituierter Phenyl- isonitrile in Äthanol).....	11
Abbildung 3 (UV-Absorptionsspektren o-substituierter Phenyl- isonitrile in Äthanol).....	11
C. Erweiterter Anwendungsbereich der Passerini-Reaktion	12
a) Mechanismus der Passerini-Reaktion.....	12
b) Umsetzung von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Säuren ..	13
Tabelle 3 (Darstellung von 1, 5-disubstituierten Tetrazolen aus Isonitrilen, Carbonylverbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure ..	15
Tabelle 4 (Darstellung von 1, 5-disubstituierten Tetrazolen aus Isonitrilen, Carbonylverbindungen und Aluminiumazid)	16

1) 1-o, o' -Dimethyl-phenyl-5-hydroxymethyl-tetrazol	44
2) 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2, 2, 2-trichlor-äthyl] -tetrazol... ..	44
3) 1-o, o' -Dimethyl-phenyl-5-[1-hydroxy-2, 2, 2-trichlor- äthyl] -tetrazol.....	45
4) 1-p-Diäthylamino-phenyl-5-[1-hydroxy-2, 2, 2-trichlor- äthyl] -tetrazol.....	45
5) 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2-methyl-propyl] -tetrazol	45
6) 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2-propyl] -tetrazol	46
7) 1-Cyclohexyl-5-[phenyl-hydroxy-methyl] -tetrazol	46
8) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit β -Diäthylamino- äthyl-methyl-ke-ton und Stickstoffwasserstoffsäure	46
9) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Benzochinon und Stickstoffwasserstoffsäure	47
III. Umsetzung von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Aluminiumazid	47
1) 1-Benzyl-5-[1-Hydroxy-2, 2-dimethyl-3-dimethylamino- propyl] -tetrazol	47
2) 1-o, o' -Dimethyl-phenyl-5-[1-hydroxy-2, 2-dimethyl-3-di- methylamino-propyl] -tetrazol	48
3) 1-Cyclohexyl-5-[phenyl-hydroxy-methyl] -tetrazol	48
4) 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2-propyl] -tetrazol	48
5) 1-Cyclohexyl-5-[1-phenyl-1-hydroxy-1-äthyl] -tetrazol	49
6) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Benzophenon und Aluminiumazid	49
7) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit β -Morpholino- äthyl-methyl-ke-ton-hydrochlorid und Aluminiumazid	49
8) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit 4-Morpholino-3- phenyl-butan-2-on-hydrochlorid	50
9) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Campher und Aluminiumazid	50
IV. Umsetzung von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und ver- schiedenen Säuren	50
1) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd und Cyansäure	50
2) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Aceton und Rhodanwasserstoffsäure	50

	Seite
3) Umsetzung von 2, 6 Dimethyl-phenyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd und Thioessigsäure.....	51
4) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd und Mono-phenyl-phosphorsäure	52
5) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd und Pikrinsäure.....	52
V. Weitere Umsetzungen mit Isonitrilen.....	52
1) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Cyclohexanon-dimethyl-ketal und Aluminiumazid	52
2) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Benzaldehyd-dimethyl-acetal und Aluminiumazid	52
3) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Vinylacetat und Stickstoffwasserstoffsäure	52
4) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit α -Methylstyrol und Stickstoffwasserstoffsäure	53
5) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Styroloxyd und Aluminiumazid	53
C. Darstellung der Vergleichssubstanzen.....	54
Literaturverzeichnis	55
Anhang: IR-Spektren	

THEORETISCHER TEIL

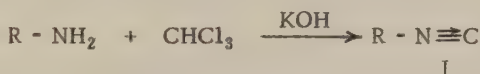
A. Einleitung und Problemstellung

Wohl kaum eine andere funktionelle Gruppe der organischen Chemie kann eine solche Vielfalt von Reaktionen eingehen wie die Isonitril-Gruppe.

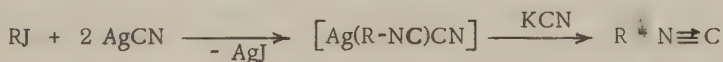


Die C-N-Mehrfachbindung in Kombination mit dem ungewöhnlichen Bindungszustand des Kohlenstoffs bedingen diese Reaktivität.

Die Chemie der Isonitrile (I) ist noch relativ wenig bearbeitet worden ¹. Der Hauptgrund hierfür ist, dass Isonitrile nach herkömmlichen Methoden ziemlich schwer zugänglich sind. Weder die von A. W. Hofmann ² gefundene Darstellung aus primärem Aminen mit Chloroform und Alkali,



noch die von A. Gautier ³ beschriebene Umsetzung von Alkyljodiden mit Silbercyanid und die anschliessende Zersetzung des als Zwischenprodukt gebildeten Komplexes mit Kaliumcyanid,



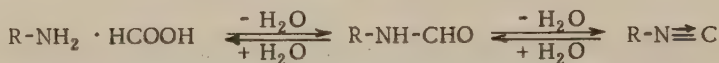
sind bequeme und allgemein anwendbare Methoden zur Darstellung von Isonitrilen. Die Methode von A. Gautier ^{3,6} liefert in manchen Fällen recht gute Ausbeuten, ist aber auf die Darstellung aliphatischer Isonitrile beschränkt. Ausserdem steht der hohe Preis des Silbercyanids der Durchführung grösserer Ansätze entgegen.

L. Malatesta ⁴ berichtet zwar über allgemein erzielbare Ausbeuten von mehr als 80% d. Th. bei der Darstellung von Isonitrilen nach einer von ihm gefundenen Variante der "Carbylamin-Methode", jedoch gelang es bei der Nacharbeitung auch nicht annähernd die angegebenen Ausbeuten zu erreichen.

E. Schmidt und Mitarbeiter ⁵ fanden, dass die Kombination von Chloroform und Kalium-t.-Butylat bei der Bereitung von Isonitrilen nach A. W. Hofmann ² erheblich bessere Ausbeuten liefert als Chloroform und Kaliumhydroxyd. Selbst bei dieser Arbeitsweise stellen 48% d. Th. im Falle des besonders gut zugänglichen Cyclohexyl-isocyanids das Maximum der erreichten Ausbeuten dar.

Trotz dieser Nachteile blieben die genannten Verfahren bis in die jüngste Vergangenheit der einzige präparative Zugang zu den Isonitrilen.

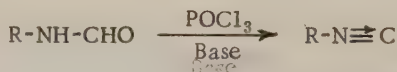
Es bestand nun die Aufgabe eine neue Methode zur Darstellung von Isonitrilen zu finden und sie leichter zugänglich zu machen. Einen vielversprechenden Weg wies A. Gautier ³ 1869. Er betrachtete die Isonitrile als Derivate der Ameisensäure und versuchte sie durch Wasserabspaltung aus den Formiaten primärer Amine zu erhalten. Seine diesbezüglichen Bemühungen führten nicht zum Ziel.



Im Jahre 1938 griff R. Wegler ⁷ erneut diesen Gedanken auf und setzte monosubstituierten Formamide mit Thionylchlorid um. Er fand unter den Reaktionsprodukten geringe Mengen von Isonitrilen. Ihre Säureempfindlichkeit war wohl die Ursache der niedrigen Ausbeuten.

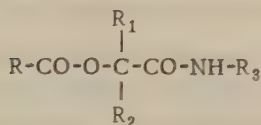
I. Hagedorn und H. Tönjes ⁸ führten im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung des Antibioticums Xanthocyllin erstmals eine solche Wasserabspaltungsreaktion in Gegenwart einer Base durch. Als Wasserabspaltungsmittel verwendeten sie Benzolsulfochlorid, als Base Pyridin ⁹.

Durch die systematische Untersuchung der Einwirkung von Wasserabspaltungsmitteln und Basen auf monosubstituierte Formamide wurde in der Umsetzung von Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Pyridin oder Kalium-t.-Butylat eine allgemein anwendbare und hinsichtlich der Ausbeute befriedigende Methode zur Darstellung von Isonitrilen gefunden.



Da Isonitrile nunmehr leicht zugänglich waren, lag es nahe, ihre Reaktionsweisen zu studieren.

Die "Passerini-Reaktion" ¹⁰ - auf Grund ihrer Variationsfähigkeit und ihres relativ verwickelten Mechanismus ¹¹ (vgl. S. 12), wohl die interessanteste der bereits bekannten Isonitrilreaktionen ¹ - erschien als Ausgangspunkt vielversprechend.



Es wurde untersucht, inwieweit es möglich ist, die Carbonsäuren durch andere Säuren (Stickstoffwasserstoffsäure, Cyansäure, Rhodanwasserstoffsäure, Thioessigsäure, Mono-phenyl-phosphorsäure und Pikrinsäure) zu ersetzen und so den Anwendungsbereich der "Passerini-Reaktion" zu erweitern.

B. Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden durch Wasserabspaltung

a. Vorversuche

Durch Vorversuche wurde ermittelt, welche Kombinationen von Wasserabspaltungsmitteln und Basen für die Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden in Frage kommen.

Da Cyclohexyl-isocyanid sich durch gute Beständigkeit auszeichnet und einen Siedepunkt aufweist, der eine leichte Abtrennung aus Reaktionsgemischen ermöglicht, wurden die Vorversuche am Beispiel des Cyclohexyl-formamids durchgeführt.

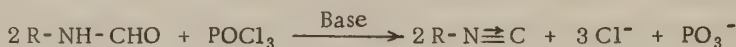
Es zeigte sich, dass bei der Einwirkung von Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentoxyd, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Benzolsulfochlorid, Acetylchlorid und Essigsäureanhydrid auf Cyclohexyl-formamid in Gegenwart von Basen fast in allen Fällen Cyclohexyl-isocyanid gebildet wird. Thionylchlorid, Benzolsulfochlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid und Phosphoroxychlorid lieferten auf Anhieb Ausbeuten an rohem Isonitril, die eine weitere Bearbeitung rechtfertigen. Als Basen wurden Triäthylamin, Dimethylanilin, Pyridin, gepulvertes Kaliumhydroxyd in Benzol, Natrium-methylat in Methanol sowie Natrium- und Kalium-t.-Butylat in t.-Butanol zugesetzt; Pyridin¹², Natrium- und Kalium-t.-Butylat bewährten sich besonders.

Cyclohexyl-formamid (vor allem aber o-Formtoluidid) reagiert in Gegenwart von Pyridin glatt mit Thionylchlorid. Die Aufarbeitung liefert ein i. Vak. destillierbares Produkt, das zunächst als rohes Isonitril angesehen wurde. Bei eingehender Bearbeitung zeigte es sich jedoch, dass es sich um ein Gemisch von Nitril, Isonitril

und einem gelben Öl handelt, das sich sowohl mit Alkali als auch mit Säure rasch unter Abgabe von Schwefeldioxyd zum primären Amin verseifen lässt. Vermutlich handelt es sich um Cyclohexyl-thionyl-amin (vgl. S. 23), dessen Entstehung und Konstitution Gegenstand weiterer Untersuchungen sein werden.

Benzolsulfochlorid in Kombination mit Pyridin ist ein geeignetes Wasserabspaltungsmittel. Bei der Umsetzung mit Cyclohexyl-formamid entsteht Cyclohexyl-isocyanid in einer Ausbeute von 85% d.Th. Ersetzt man Pyridin durch Kalium-t.-Butylat, so sinkt die Ausbeute auf 35% d.Th. Wahrscheinlich liegt es daran, dass sich das Reaktionsgemisch infolge Abscheidung grosser Mengen unlöslicher Salze nicht genügend durchmischen lässt. Ferner ist es denkbar, dass hier in grösserem Masse Nebenreaktionen zum Zuge kommen. Es wird dabei an eine unmittelbare Reaktion zwischen Kalium-t.-Butylat und Benzolsulfochlorid, eventuell auch an die Bildung von Formyl-benzolsulfonyl-aminen gedacht.

Phosphoroxychlorid reagiert sowohl in Gegenwart von Pyridin als auch von Kalium-t.-Butylat mit den meisten monosubstituierten Formamiden rasch und in guter Ausbeute unter Bildung von Isonitrilen.



Im Gegensatz zur Mehrzahl der übrigen Wasserabspaltungsmittel (insbesondere Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid und Phosphorpentachlorid) reagiert Phosphoroxychlorid unter den Reaktionsbedingungen nicht merklich mit Isonitrilen.

Verwendet man Pyridin als Base, so sind sich Phosphoroxychlorid und Benzolsulfochlorid sowohl hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit als auch der Ausbeute etwa gleichwertig. Arbeitet man jedoch mit Kalium-t.-Butylat, was für die Bereitung von aromatischen Isonitrilen häufig notwendig ist (vgl. c), so zeigt sich Phosphoroxychlorid dem Benzolsulfochlorid eindeutig überlegen.

b. Darstellung aliphatischer Isonitrile

Aliphatische Isonitrile lassen sich leicht und in guter Ausbeute durch Umsetzen der entsprechenden Formamide mit Phosphoroxychlorid in Pyridin als Lösungsmittel bereiten. Nach Verdünnen mit Wasser kann man das gebildete Isonitril in Petroläther einschütteln, während die anhaftenden Verunreinigungen (vornehmlich Pyridin) bevorzugt in die wässrige Phase gehen. Bei dieser Arbeitsweise werden erhebliche Mengen an Pyridin verbraucht, was insbesondere bei grossen Ansätzen wegen des hohen Preises des Pyridins ins Gewicht fällt. Ein Teil des Pyridins lässt sich einsparen, wenn man von vornherein mit einer Mischung von

Pyridin/Petroläther (vgl. Vorschrift A, Tab. 1) arbeitet. Hierbei wird aber durch die im Verlaufe der Reaktion ausfallenden Pyridiniumsalze die Durchmischung des Reaktionsgutes so sehr erschwert, dass bei Verwendung üblicher Glasapparaturen nur kleine Ansätze (bis 0.5 Mol) durchgeführt werden können.

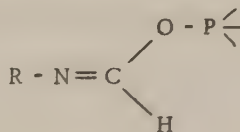
Ersetzt man Petroläther durch Methylenchlorid oder Chloroform (vgl. Vorschrift B, Tab. 1), so bleiben die Reaktionsgemische stets gut rührbar, im Falle des Chloroforms sogar homogen. Chloroform ist somit, sofern dessen höherer Siedepunkt die Abtrennung vom Isonitril nicht erschwert, dem Methylenchlorid vorzuziehen. Bei Verwendung der beiden letztgenannten Lösungsmittel muss die Lösung des rohen Isonitrils durch Waschen mit wässriger Phosphorsäure vom Pyridin befreit werden.

c. Die Darstellung aromatischer Isonitrile

Aromatische Isonitrile lassen sich bei Verwendung von Pyridin als Base meist nur in geringer Ausbeute oder gar nicht (z.B. p-Nitro-phenyl-isocyanid) darstellen. Setzt man als Base Kalium-t.-Butylat ein (vgl. Vorschrift C, Tab. 1), so verläuft die Wasserabspaltung auch aus Aryl-formamiden mit befriedigender Ausbeute. Es liegt wohl daran, dass aus Phosphoroxychlorid und Aryl-formamiden in Form ihres Anions¹³ die Zwischenstufe II (s.u.) leichter gebildet wird. Auch Natrium-t.-Butylat ist verwendbar, liefert aber etwas niedrigere Ausbeuten. Da aliphatische Isonitrile nach Vorschrift A oder B bequemer zugänglich sind, ist die Darstellung aromatischer Isonitrile das Hauptanwendungsgebiet der zuletzt beschriebenen Arbeitsweise.

d. Reaktionsverlauf

Für die Bildung von Isonitrilen wird angenommen, dass sie in zwei Stufen verläuft. Zuerst wird das monosubstituierte Formamid resp. dessen Anion am Sauerstoff phosphoryliert (II), dann erfolgt nucleophile α -Elimination.

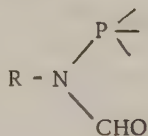


II

Tabelle 1 Präparative Daten der dargestellten Isonitrile

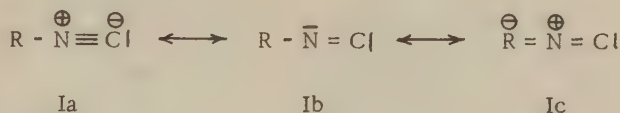
Isocyanid	Ausb. in % Vorschrift			Sdp. /Torr	Schmp. °C
	A	B	C		
Isopropyl- ¹⁴	58	54		87-88 ⁰ /730	
n-Butyl- ⁴ ¹⁴ ¹⁵	61	62		116-117 ⁰ /730	
t. -Butyl- ¹⁶	95	93		91-92 ⁰ /730	
Cyclohexyl- ¹⁷	83	85	85	56-58 ⁰ /11	
Benzyl- ⁴ ¹⁸	56	64	56	92-94 ⁰ /11	
Phenyl- ⁴ ¹⁹	7		56	50-51 ⁰ /11	
o-Tolyl- ¹⁹	54	37	72	62-64 ⁰ /11	
p-Tolyl- ¹⁹	35		66	71-72 ⁰ /11	20-21
o-Chlor-phenyl-			43	58-59 ⁰ /1	26-28
p-Chlor-phenyl-			54	61-64 ⁰ /1	72-73
m-Nitro-phenyl-			25		97-99 u. Zers.
p-Nitro-phenyl-			41		119-120 u. Zers.
p-Methoxy-phenyl- ²	31		64	76-78 ⁰ /1	31-33
p-Diäthylamino-phenyl-			75	95-98 ⁰ /0.05	53-54
2, 6-Dimethyl-phenyl-			88	55-58 ⁰ /1	72-73
6-Chlor-2-methyl-phenyl-			87	70-72 ⁰ /1	56-58
2, 4, 6-Trimethyl-phenyl-			82	69-71 ⁰ /1	42-43
β-Naphthyl-			60	100-102 ⁰ /1	59-60

Allgemein ist die Ausbeute an Isonitril besonders gut, wenn ein sterisch gehindertes Formamid das Ausgangsmaterial ist (vgl. Tab. 1). Ob es nun daran liegt, dass Isonitrile mit sperrigen Alkyl- oder Arylresten besonders beständig sind, oder ob letztere das Verhältnis von O- und N-Phosphorylierung (zu II bzw. III) des ambidenten Formamidderivats im Sinne einer Begünstigung der O-Phosphorylierung (II) beeinflussen, bedarf der Klärung durch weitere Untersuchungen.

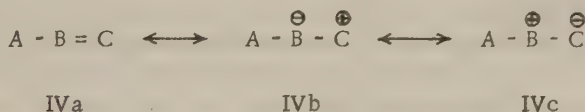


e. IR-Absorption von Isonitrilen

Die dargestellten Isonitrile wurden durch IR-Absorptionsspektren charakterisiert (s. Anhang). Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, ist die Frequenz der Isonitrilbande konstitutionsabhängig. Aliphatische Isonitrile, in denen die Mesomerie auf die Grenzstrukturen Ia und Ib beschränkt ist ²⁰, absorbieren allgemein bei höheren Frequenzen als aromatische Isonitrile. In letzteren wird der Dreifachbindungscharakter in der Isonitrilgruppe durch Beteiligung von Grenzstrukturen des Typus Ic vermindert.



Betrachtet man die Grenzformeln eines resonanzfähigen Systems, so findet man in der Regel, dass die polaren Strukturen eine geringere Anzahl kovalenter Bindungen aufweisen. Beispiel IV möge dies erläutern.



Eine Vergrößerung des Bindungsabstandes durch Schwingungsanregung bewirkt in einem solchen System als Folge des verringerten Überlappungsintegrals eine Erhöhung des Anteils polarer Grenzstrukturen, d. h. für Valenzschwingungen gilt meist $\partial\mu/\partial r > 0$. (1)

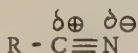
Für die Konstitutionsabhängigkeit der IR-Absorptionsintensitäten von Valenzschwingungen folgt aus (1) und (2) ²¹,

$$A = \int \epsilon_{\nu} \cdot d\nu = \frac{N\pi}{3c^2} (\partial\mu/\partial r)^2 \quad (2)$$

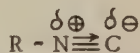
dass solche Strukturelemente die IR-Absorptionsintensität erhöhen, welche das vorhandene Moment des absorbierenden Teilsystems verstärken. Wäre z. B. IVb die wichtigste polare Grenzstruktur von IV, so würde eine elektronenspendende Gruppe A die Intensität der B - C-Valenzschwingung erhöhen, verringern, wenn

elektronenanziehend. Die vorliegenden Ergebnisse der IR-Intensitätsspektroskopie ²² stehen mit dieser Vorstellung im Einklang. Isonitrile stellen eine Ausnahme dar. In Isonitrilen haben polare Grenzstrukturen (Ia) höheren Mehrfachbindungscharakter als unpolare (Ib). Folglich ist für Isonitrile bei Schwingungsanregung $\partial\mu/\partial r < 0$ zu erwarten. (3)

Da nun in Isonitrilen das Gruppenmoment des absorbierenden Systems gleichgerichtet ist ²³ (Id, V),



V



Id

darf man auf Grund von (1) und (3) erwarten, dass die Intensitäten der Nitril- und Isonitrilbanden eine entgegengesetzte Abhängigkeit vom elektronenziehenden (resp. -spendenden) Charakter der Gruppe R- (I resp. V) aufweisen. Die experimentellen Daten stehen damit im Einklang. Elektronenspendende Gruppen erhöhen in Nitrilen die Absorptionsintensität ²⁴, elektronenanziehende vermindern sie. Für Isonitrile wird im Sinne von (3) genau das Gegenteil beobachtet (vgl. Tab. 2). Da die IR-Absorption in o-substituierten aromatischen Nitrilen und Isonitrilen von sterischer Hinderung nicht betroffen wird, gestattet dieser Effekt möglicherweise eine Unterscheidung sterischer und elektronischer Einflüsse von o-Substituenten.

Tabelle 2 IR-Daten der dargestellten Isonitrile

Isocyanid	(cm^{-1})	$A \cdot 10^4$ $\text{Mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-2}$
Isopropyl-	2140	0.14
n-Butyl-	2146	0.16
t.-Butyl-	2134	0.13
Cyclohexyl-	2138	0.17
Benzyl-	2146	0.26
Phenyl-	2117	0.31
o-Tolyl-	2122	0.28
p-Tolyl-	2125	0.27
o-Chlor-phenyl-	2116	0.36
p-Chlor-phenyl-	2116	0.34
m-Nitro-phenyl-	2120	0.45
p-Nitro-phenyl-	2116	0.47
p-Methoxy-phenyl-	2125	0.17
p-Diäthylamino-phenyl-	2124	0.14
2, 6-Dimethyl-phenyl-	2109	0.26
6-Chlor-2-methyl-phenyl-	2114	0.32
2, 4, 6-Trimethyl-phenyl-	2109	0.26
β -Naphthyl-	2122	0.42

f. UV-Absorption von Isonitrilen

Die UV-Absorptionsspektren aliphatischer Isonitrile gleichen durchweg dem des Cyclohexyl-isocyanids (vgl. Abb. 1). Bedenkt man die Struktur der Isonitrilgruppe, so erscheint die schwache Lichtabsorption aliphatischer Isonitrile bemerkenswert. Erst in Kombination mit mesomeriefähigen Systemen wird die Isonitrilgruppe zu einem wirksamen Chromophor (vgl. Abb. 1-3). Besonders ausgeprägt zeigt sich die Wechselwirkung der Isonitrilgruppe mit einem aromatischen Kern in Form einer erheblichen Intensitätszunahme und Rotverschiebung, falls dieser starke Substituenten erster oder zweiter Ordnung trägt (vgl. Abb. 2). Die Wechselwirkung der Isonitrilgruppe mit elektronenanziehenden Substituenten besteht in einer Begünstigung von Grenzstrukturen des Typus Ic, während man zur Deutung der starken UV-Absorption des p-Methoxy-phenyl-isocyanids und des p-Diäthylamino-phenyl-isocyanids annehmen muss, dass die Isonitrilgruppe auf Grund ihrer induktiven Elektronenanziehung die Wechselwirkung der p-Methoxy- resp. der p-Diäthylaminogruppe mit dem Benzolkern verstärkt. Ungewöhnlich hoch ist die Absorptionsintensität des β -Naphthyl-isocyanids (vgl. Abb. 1).

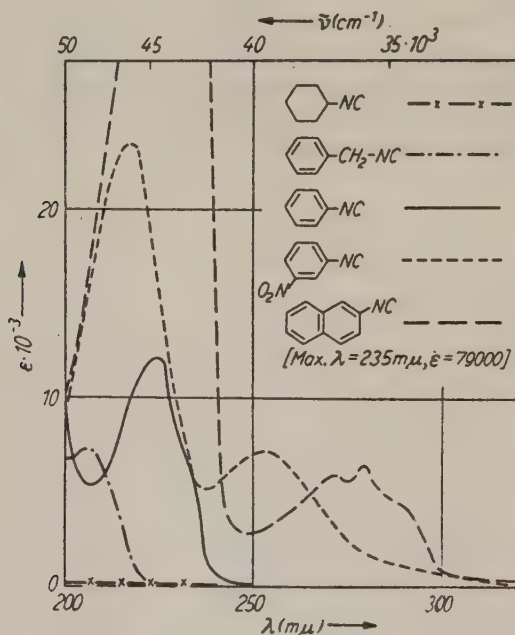


Abbildung 1

UV-Absorptionsspektren verschiedener Isonitrile in Äthanol

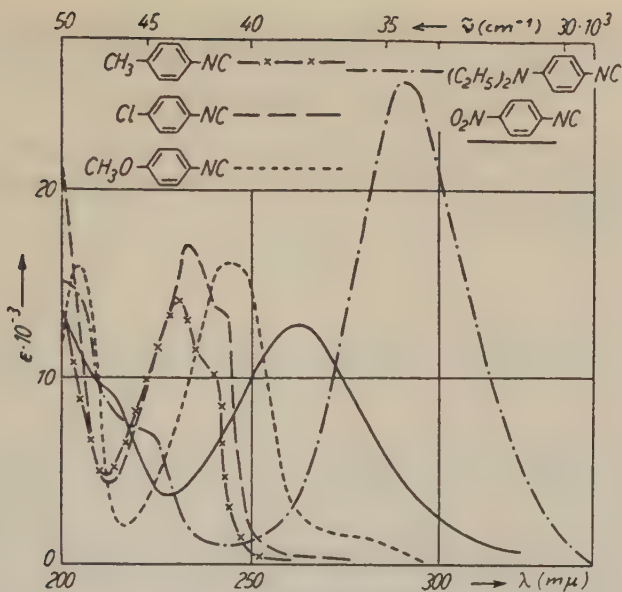


Abbildung 2 UV-Absorptionsspektren p-substituierter Phenyl-isonitrile in Äthanol

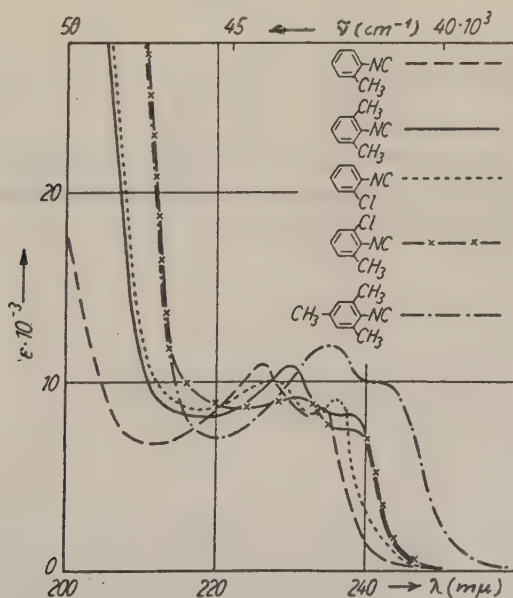
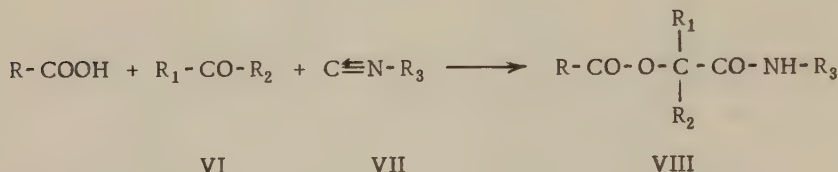


Abbildung 3 UV-Absorptionsspektren o-substituierter Phenyl-isonitrile in Äthanol

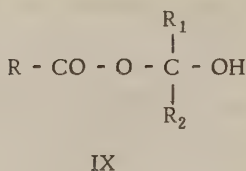
C. Erweiterter Anwendungsbereich der Passerini-Reaktion

a. Mechanismus der Passerini-Reaktion

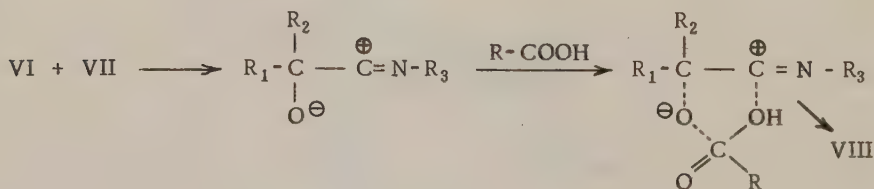
In der Umsetzung von Carbonylverbindungen und Carbonsäuren mit Isonitrilen fand M. Passerini¹⁰ einen eleganten und allgemein anwendbaren Syntheseweg für Acyl-oxy-carbonsäure-amide.



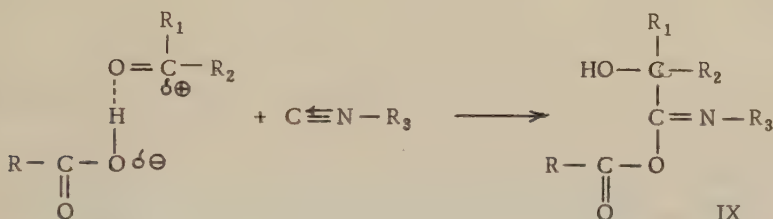
M. Passerini¹⁰ nahm an, die Reaktion verlief über Zwischenprodukte des Typus IX



R.H. Baker und D. Stanonis¹¹ gelangten auf Grund reaktionskinetischer Untersuchungen zu einem zweistufigen Mechanismus, bei dem die zweite RG-bestimmend ist.



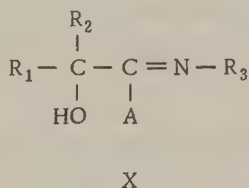
Ein anderer Mechanismus, der den experimentellen Ergebnissen von M. Passerini¹⁰ sowie von R. H. Baker und D. Stanonis¹¹ gleichermaßen gerecht wird, erscheint wahrscheinlicher:



Im Wasserstoffbrückenaddukt²⁵ aus Carbonsäure und Carbonylverbindung ist sowohl die elektrophile Reaktivität der Carbonylgruppe als auch der nucleophile Charakter des Hydroxyls erhöht. Dadurch erfolgt erleichterte α -Addition an das Isonitril, sei es durch einen einstufigen Mehrzentrenprozess oder zweistufig unter Durchlaufen eines Ionenpaars. Im Addukt IX ist die Carbonylgruppe infolge der Zugehörigkeit zu einem Imino-anhydrid-System sehr reaktiv. Der Abstand von Carbonyl und Hydroxyl ist für eine innermolekulare Acylübertragung mit cyclischen Mechanismus besonders günstig.

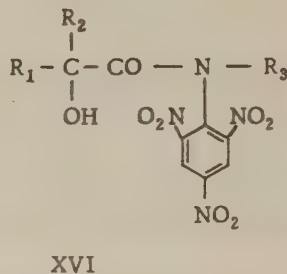
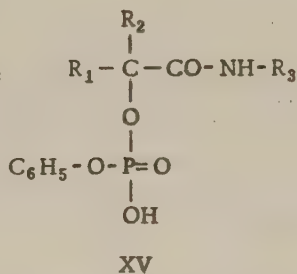
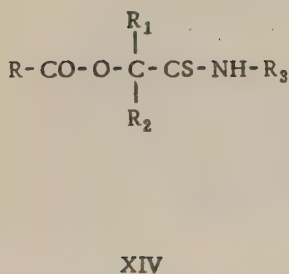
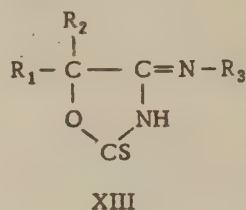
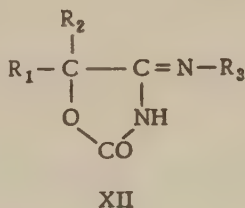
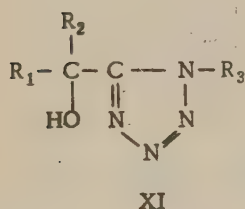
b. Umsetzung von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Säuren

Die Vorstellungen vom Ablauf der Passerini-Reaktion weisen auf die Möglichkeit hin, ausser Carbonsäuren auch andere geeignete Säuren mit Carbonylverbindungen und Isonitrilen zur Reaktion zu bringen.



wobei die primäre Bildung instabiler Zwischenprodukte des Typus X zu erwarten ist. Es wurden Säurekomponenten ausgewählt, aus denen Zwischenprodukte X entstehen, die mit einiger Wahrscheinlichkeit durch Acylübertragung, Ring-

schluss oder Umlagerung zu stabilen Produkten weiterreagieren können. Bei der Umsetzung von Stickstoffwasserstoffsäure, Cyansäure, Rhodanwasserstoffsäure, Thioessigsäure, Mono-phenyl-phosphorsäure und Pikrinsäure wurden Verbindungen des Typus XI-XVI erwartet.

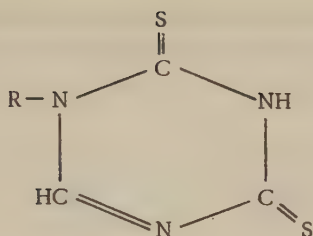


Nur mit Stickstoffwasserstoffsäure konnten Reaktionen im erwünschten Sinne erzielt werden. Die übrigen Säurekomponenten lieferten bei Umsetzungen mit Isonitrilen und Carbonylverbindungen keine definierten Produkte im Sinne der Passerini-Reaktion.

Rhodanwasserstoffsäure reagiert mit Isonitrilen rasch und glatt (auch in Gegenwart von Carbonylverbindungen) unter Addition von 2 Mol Säure:

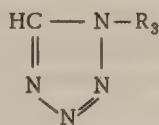
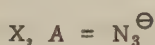


Die Addukte haben, wie K. F. Rosendahl feststellte, folgende Struktur:



XVII

Mit aliphatischen Aldehyden und Isonitrilen reagiert Stickstoffwasserstoffsäure glatt unter Bildung von 1, 5-disubstituierten Tetrazolen des Typus XI. Aromatische Aldehyde sowie Ketone sind für solche Synthesen bereits zu reaktionsträge; die konkurrierende Bildung monosubstituierter Tetrazole (XVIII) ²⁶ wird dann zur Hauptreaktion (vgl. Tab. 1).



XVIII

Tabelle 3 Darstellung von 1, 5-disubstituierten Tetrazolen (XI) aus Isonitrilen, Carbonylverbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure

Carbonylverbindung (VI)	Isonitril (VII)	Ausbeute d. Th.	Schmp.
R ₁ -CO-R ₂	R ₃ =		
CH ₂ O	2, 6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	43	114-115°
CCl ₃ -CHO	C ₆ H ₁₁ -	69	170-171°
CCl ₃ -CHO	2, 6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	71	171-173°
CCl ₃ -CHO	p-(C ₂ H ₅) ₂ N-C ₆ H ₄ -	95	159, 5-161°
(CH ₃) ₂ CH-CHO	C ₆ H ₁₁ -	85	97-99°
CH ₃ -CO-CH ₃	C ₆ H ₁₁ -	32	116, 5-118°
C ₆ H ₅ -CHO	C ₆ H ₁₁ -	7	107, 5-108, 5°

Zur Synthese von Tetrazolen des Typus XI kann statt Stickstoffwasserstoffsäure Aluminiumazid verwendet werden. Als Lewis-Säure ist Aluminiumazid befähigt Komplexe (XIX) zu bilden,



die sowohl Zentren ausgeprägter elektrophiler als auch nucleophiler Reaktivität enthalten. Da Aluminiumazid mit Isonitrilen in Abwesenheit von Carbonylverbindungen unter den gewählten Bedingungen keine irreversiblen Reaktionen eingeht, gelingt auf diese Weise auch die Umsetzung reaktionsträger Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Tetrazolen (XI), (Tab. 4).

Benzophenon, Campher, Benzochinon und β -Amino-ketone (z.B. β -Morpholino-äthyl-methyl-keton, β -Diäthylamino-äthyl-methyl-keton und 4-Morpholino-3-phenyl-butan-2-on) gehen solche Reaktionen nicht ein. Es ist auch nicht möglich die Carbonylverbindungen durch Acetale (Benzaldehyd-dimethyl-acetal) und Ketale (Cyclohexanon-dimethyl-ketal) oder Enolderivate (Vinylacetat) zu ersetzen. α -Methyl-styrol und Styroloxyd reagieren mit Isonitrilen in Kombination mit Stickstoffwasserstoffsäure oder Aluminiumazid ebenfalls nicht unter Bildung von Tetrazolkörpern.

Tabelle 4 Darstellung von 1,5-disubstituierten Tetrazolen (XI)
aus Isonitrilen, Carbonylverbindungen und Aluminiumazid

Carbonylverbindung (VI) $\text{R}_1 - \text{CO} - \text{R}_2$	Isonitril (VII) $\text{R}_3 =$	Ausbeute % d. Th.	Schmp.
$(\text{CH}_3)_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CHO}$	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 -$	82	100,5-101,5°
$(\text{CH}_3)_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CHO}$	2,6- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3 -$	81	123-124°
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHO}$	$\text{C}_6\text{H}_{11} -$	86	107,5-108,5°
$\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_{11} -$	80	116,5-118°
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_{11} -$	68	181-182°

Gemeinsames Merkmal der Infrarotspektren der Tetrazole XI ist eine Hydroxylbande bei ca. 3300 cm^{-1} und ein Fingerprintgebiet ($1500\text{-}700\text{ cm}^{-1}$) mit 20-30 schmalen Banden mittlerer Intensität (s. Anhang).

Zwischen Aluminiumcyanat, desgl. Zinkrhodanid und Siliciumrhodanid, Carbonylverbindungen und Isonitrilen erfolgen keine Umsetzungen analog der Passerini-Reaktion.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden durch Wasserabspaltung

I. Darstellung der Ausgangssubstanzen

1) Isopropyl-formamid ^{3,28}

109.0 g 45-Gew. -proz., wässrige Lösung von Isopropylamin (1.0 Mol) werden portionsweise mit 111.2 g (1.5 Mol) Ameisensäure-äthylester versetzt und 1.5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird fraktioniert destilliert. Ausbeute: 80.0 g (92% d. Th.) Isopropyl-formamid. Sdp. 94-96°/11 Torr (Lit. ³ 220°).

2) n-Butyl-formamid ¹⁵

73.1 g (1.0 Mol) n-Butylamin werden analog 1) mit 111.2 g (1.5 Mol) Ameisensäure-äthylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute: 96.9 g (96% d. Th.) n-Butyl-formamid. Sdp. 114-117°/11 Torr (Lit. 124-126° i. Vak.).

3) t.-Butyl-formamid ²⁹

a) 74.1 g (1.0 Mol) t.-Butanol werden nach J.J. Ritter und J. Kalish mit 55.0 g 90 Gew. -proz. Natriumcyanid (1.0 Mol) in einer Mischung von 250.0 g Eisessig und 250.0 g konz. Schwefelsäure umgesetzt. Zur Aufarbeitung wird die Hälfte der angegebenen Wassermenge verwendet. Ausbeute: 65.7 g (65% d. Th.) t.-Butyl-formamid. Sdp. 85-87°/11 Torr (Lit. 50% d. Th., Sdp. 202°).

b) Ein 1-l-Dreihalskolben, der mit Rührer, Intensivkühler, Tropftrichter und Thermometer ausgestattet ist, wird mit 125.0 g Eisessig, 74.1 g (1.0 Mol) t.-Butanol und 40.5 g (1.0 Mol) wasserfreier Blausäure beschickt. Eine Mischung von 65.0 g Eisessig und 170.0 g konz. Schwefelsäure wird unter Rühren dermassen zugetropf, dass sich die Reaktionstemperatur auf 30-40° hält. Nach zwanzigstündigem Stehen wird in 1.25 l Eiswasser ausgegossen. Mit 300 g Soda wird auf P_h 5.5 abgestumpft. Die durch dreimaliges Ausschütteln mit je 100 ccm Methylenchlorid erhaltene Lösung wird gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand geht i. Vak. bei 85-87°/11 Torr über (Lit. Sdp. 202°).

Ausbeute: 63.6 g (63% d. Th.) t.-Butyl-formamid.

4) Cyclohexyl-formamid ³⁰

99.2 g (1.0 Mol) Cyclohexylamin werden analog 1) mit 111.2 g (1.5 Mol) Ameisensäure-äthylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 123.5 g (97% d.Th.) Cyclohexyl-formamid. Sdp. 136-140°/11 Torr (Lit. 139° 11 Torr).

5) Benzyl-formamid ³¹

107.2 g (1.0 Mol) Benzylamin werden nach C. A. Buehler und Ch. A. Mackenzie analog 1) mit 111.2 g (1.5 Mol) Ameisensäure-äthylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 130.9 g (97% d.Th.) Benzyl-formamid. Sdp. 168-171°/11 Torr. Schmp. 58-59° (Lit. 59-60°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

6) p-Diäthylamino-formanilid

164.2 g (1.0 Mol) frisch destilliertes p-Diäthylamino-anilin werden analog 1) mit 111.2 g (1.5 Mol) Ameisensäure-äthylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 174.7 g (91% d.Th.) p-Diäthylamino-formanilid, das in gelben Prismen kristallisiert. Die Substanz färbt sich infolge Autoxydation allmählich blau. Sdp. 165-168°/0.05 Torr. Schmp. 59-60°.

Eine Probe der zweimal destillierten Substanz wurde analysiert.

Analyse S 106: 2.699 mg Substanz, 0.398 ccm N₂ bei 28° u. 720 Torr

C₁₁H₁₆N₂O (192.3) Ber. N 15.37% Gef. N 15.48%

7) Formanilid ³²

93.1 g (1.0 Mol) Anilin werden nach G. Tobias mit 102.0 g (2.0 Mol) 90 Gew.-proz. Ameisensäure 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 113.7 g (94% d.Th.) Formanilid. Sdp. 154-156°/11 Torr (Lit. ³³ 160°/14 Torr). Schmp. 47-48° (Lit. ³⁴ 50°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

8) o-Formtoluidid ³⁵

107.2 g (1.0 Mol) o-Toluidin werden analog 7) mit 102.0 g (2.0 Mol) 90 Gew.-proz. Ameisensäure umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 128.2 g (95% d.Th.) o-Formtoluidid. Sdp. 162-165°/11 Torr (Lit. 288°). Schmp. 56-57° (Lit. ³⁶ 57-59°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

9) p-Formtoluidid ³²

107.2 g (1.0 Mol) p-Toluidin werden analog 7) mit 102.0 g (2.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure umgesetzt und aufgearbeitet.
Ausbeute: 129.6 g (96% d. Th.) p-Formtoluidid. Sdp. 174-179°/11 Torr
Schmp. 51-52° (Lit. 52°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

10) o-Chlor-formanilid ³⁷

127.6 g (1.0 Mol) o-Chlor-anilin werden analog 7) mit 102.0 g (2.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure umgesetzt und aufgearbeitet.
Ausbeute: 145.7 g (94% d. Th.) o-Chlor-formanilid. Sdp. 205-210°/11 Torr
Schmp. 75-77° (Lit. 77°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

11) p-Chlor-formanilid ³⁸

127.6 g (1.0 Mol) p-Chlor-anilin werden analog 7) mit 102.0 g (2.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure umgesetzt und aufgearbeitet.
Ausbeute: 147.2 g (95% d. Th.) p-Chlor-formanilid. Sdp. 216-220°/11 Torr
Schmp. 99-100° (Lit. 101°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

12) p-Formanisidid ³⁹

123.2 g (1.0 Mol) p-Anisidin werden analog 7) mit 102.0 g (2.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure umgesetzt und aufgearbeitet.
Ausbeute: 140.4 g (93% d. Th.) p-Formanisidid. Sdp. 175-182°/11 Torr.
Schmp. 79.5-81° (Lit. 80-81°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

13) 2, 6-Dimethyl-formanilid ⁴⁰

121.2 g (1.0 Mol) 2, 6-Dimethyl-anilin werden mit 153.0 g (3.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird heiss unter Rühren in 1.0 l Wasser ausgegossen, wobei sich ein weisser Niederschlag abscheidet. Dieser wird abgesaugt, fein verrieben und auf der Nutsche fünfmal mit je 200 ccm Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen schmelzen die farblosen Nadeln bei 166-167° (Lit. 165°).
Ausbeute: 138.6 g (93% d. Th.) 2, 6-Dimethyl-formanilid. Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

14) 6-Chlor-2-methyl-formanilid

141.6 g (1.0 Mol) 6-Chlor-2-methyl-anilin werden analog 13) mit 153.0 g (3.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure umgesetzt und aufgearbeitet. Die Ausbeute an rohem 6-Chlor-2-methyl-formanilid, das in farblosen Nadeln kristalli-

siert, beträgt 162.4 g (96% d. Th.) Schmp. 162-163°.

84.8 g (0.5 Mol) Rohprodukt werden aus 500 ccm Benzol umkristallisiert. Die Mutterlauge wird bis zur Sättigungsgrenze eingeeengt, so dass nach dem Erkalten eine zweite Fraktion erhalten wird. Die Gesamtausbeute beträgt 72.9 g (86% d. Th.). Schmp. 163-164°.

Eine Probe der viermal aus Methanol umkristallisierten Substanz wurde analysiert.

Analyse S 110: 4.880 mg Substanz, 0.368 ccm N₂ bei 27° u. 722 Torr

C₈H₈ClNO (169.6) Ber. N 8.26% Gef. N 8.15%

15) Formmesidid ⁴¹

135.2 g (1.0 Mol) Mesidin werden analog 13) mit 153.0 g (3.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure umgesetzt und aufgearbeitet. Die Ausbeute an rohem Formmesidid beträgt 151.9 g (93% d. Th.). Schmp. 175-176° (Lit. 177°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

16) β-Naphthyl-formamid ⁴²

143.2 g (1.0 Mol) β-Naphthylamin werden analog 13) mit 153.0 g (3.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure umgesetzt und aufgearbeitet. Die Ausbeute an rohem β-Naphthyl-formamid beträgt 152.7 g (95% d. Th.). Schmp. 126-127° (Lit. 129°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

17) m-Nitro-formanilid ⁴³

138.1 g (1.0 Mol) m-Nitranilin werden nach W.J. Comstock und H.L. Wheeler mit 204.0 g (4.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure zum Sieden erhitzt. Die Vorschrift der Autoren wird dahin abgeändert, dass sodann 102.1 g (1.0 Mol) Essigsäureanhydrid portionsweise dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden, das bei jeder Zugabe heftig aufschäumt. Nach 20 Stdn. wird unter Rühren heiss in 500 ccm Eiswasser ausgegossen. Es fällt ein gelber Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt und auf der Nutsche dreimal mit je 100 ccm Wasser gewaschen. Das trockene Rohprodukt schmilzt bei 131.5-133° (Lit. 134°).

Ausbeute: 134.4 g (81% d. Th.). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

18) p-Nitro-formanilid ⁴⁴

Nach T.B. Osborn und W.G. Mixer wird p-Nitro-formanilid durch Nitrieren von Formanilid dargestellt. Lit. Keine Angabe der Ausbeute. Durch Umsetzen von 138.1 g (1.0 Mol) p-Nitranilin mit 204.0 g (4.0 Mol) 90 Gew. -proz. Ameisensäure und 102.1 g (1.0 Mol) Essigsäureanhydrid analog 17) wird ebenfalls p-Nitro-formanilid in einer Ausbeute von 116.5 g (79% d. Th.) erhalten. Das Rohprodukt schmilzt bei 192-193° (Lit. ⁴⁵ 194-195°).

II. Vorversuche zur Darstellung von Isonitrilen durch Wasserabspaltung aus monosubstituierten Formamiden

1) Wasserabspaltung mit Thionylchlorid

a) t.-Butyl-formamid

20.2 g (0.2 Mol) t.-Butyl-formamid werden in 80 ccm Pyridin und 50 ccm Petroläther (30-35°) gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung werden 27.2 g (0.3 Mol) Thionylchlorid zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei 20° wird in 250 ccm Eiswasser ausgegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige dreimal mit je 20 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die Petrolätherlösungen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird über eine 40 ccm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne abdestilliert. Aus dem Rückstand werden durch Destillation 5.31 g (36% d. Th.) t.-Butyl-isocyanid erhalten. Sdp. 91-94°/730 Torr (Lit.¹⁶ 91°). Laut IR-Absorptionsspektrum besteht der Rückstand aus t.-Butyl-formamid.

b) Cyclohexyl-formamid

12.7 g (0.1 Mol) Cyclohexyl-formamid werden in 40 ccm Pyridin und 50 ccm Petroläther (40-60°) gelöst und analog a) mit 13.6 g (0.15 Mol) Thionylchlorid umgesetzt. Zum Abdestillieren des Lösungsmittels bei der Aufarbeitung ist keine Kolonne erforderlich. Aus dem Rückstand lassen sich 3.95 g braunes, stark nach Isonitril riechendes Öl destillieren. Es ist keine einheitliche Substanz und enthält Schwefel. Sdp. 57-73°/11 Torr.

Setzt man bei diesem Versuch Triäthylamin ein, so wird ein ähnliches Produkt erhalten.

c) Formanilid

12.1 g (0.1 Mol) Formanilid werden in 40 ccm Pyridin und 50 ccm Benzol gelöst und analog b) mit 13.6 g (0.15 Mol) Thionylchlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Es werden 6.25 g gelbes, nach Isonitril riechendes Öl erhalten, das sich beim Aufbewahren rasch zersetzt. Sdp. 56-75°/11 Torr.

d) o-Formtoluidid

27.2 g (0.2 Mol) o-Formtoluidid werden in 100 ccm Benzol und 80 ccm Pyridin gelöst und analog b) mit 27.2 g (0.3 Mol) Thionylchlorid umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ccm eiskühlte, 2 n-Schwefelsäure ausgegossen. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog b), wobei die benzolische Lösung

zusätzlich mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen wird. Durch Destillation werden drei Fraktionen erhalten:

1. Fraktion: 5.47 g, Sdp. 61-71⁰/11 Torr
2. Fraktion: 2.33 g, Sdp. 71-90⁰/11 Torr
3. Fraktion: 11.1 g, Sdp. 90-96⁰/11 Torr

Die 3. Fraktion, ein gelbes, schwefelhaltiges Öl, das mit Säuren und Basen sofort zu o-Toluidin und Schwefeldioxyd verseift wird, wird durch zweimalige Destillation über eine 40 ccm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne gereinigt. Sdp. 91-92⁰/11 Torr.

Auf Grund der IR-Absorptionsspektren besteht die 1. Fraktion aus einem Gemisch von o-Tolunitril und o-Tolyl-isocyanid, die 2. Fraktion aus einem Gemisch der 1. und 3. Fraktion, die dritte aus Thionyl-o-toluidin ⁴⁶. Das IR-Absorptionsspektrum einer authentischen Probe ist mit dem der 3. Fraktion identisch.

2) Wasserabspaltung mit Phosphortrichlorid und Phosphortribromid

Einer Lösung von 12.7 g (0.1 Mol) Cyclohexyl-formamid in 100 ccm abs. Äther und 50 ccm Pyridin werden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb 30 Min. 10.3 g (0.075 Mol) Phosphortrichlorid zuge tropft. Anschliessend wird 1 Sde. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird in 250 ccm Eiswasser ausgegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige je dreimal mit je 25 ccm Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Aus dem Rückstand können 5.90 g (54% d.Th.) Cyclohexyl-isocyanid herausdestilliert werden. Sdp. 57-59⁰/11 Torr (Lit. ¹⁷ 57⁰/11 Torr).

Beginnt man mit der Aufarbeitung sofort nach dem Zutropfen von Phosphortrichlorid, so sinkt die Ausbeute auf 32% d.Th.

Bei Verwendung von Phosphortribromid verläuft die Umsetzung analog.

3) Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid

Bei der Umsetzung monosubstituierter Formamide mit Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Pyridin oder Kalium-t.-Butylat entstehen Isonitrile in guten Ausbeuten (vgl. S. 26 bis S. 39). Setzt man Cyclohexyl-formamid mit Phosphoroxychlorid analog 4), S. 27, um, so wird eine Ausbeute von 83% d.Th. an Cyclohexyl-isocyanid erzielt.

Dimethyl-anilin, gepulvertes Kaliumhydroxyd in Benzol sowie Natrium-methylat in Methanol sind in Kombination mit Phosphoroxychlorid zur Darstellung von Isonitrilen durch Wasserabspaltung aus monosubstituierten Formamiden ungeeignet.

4) Wasserabspaltung mit Benzolsulfochlorid und p-Toluolsulfochlorid

a) Cyclohexyl-formamid in Gegenwart von Pyridin

21.2 g (0.12 Mol) Benzolsulfochlorid werden in 50 ccm Pyridin und 50 ccm Petroläther (40-60°) gelöst. Unter Rühren werden 12.7 g (0.1 Mol) Cyclohexyl-formamid zugegeben. Nach Abklingen der Reaktionswärme wird 30 Min. unter Rückfluss gekocht und analog 1b) aufgearbeitet.

Ausbeute: 9.32 g (85% d. Th.) Cyclohexyl-isocyanid. Sdp. 56-57°/11 Torr (Lit.¹⁷ 57°/11 Torr).

b) Cyclohexyl-formamid in Gegenwart von Kalium-t.-Butylat

In eine aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t-Butanol bereitete Lösung von Kalium-t.-Butylat - es fällt teilweise aus - werden 12.7 g (0.1 Mol) Cyclohexyl-formamid eingetragen. Unter Rühren und Eiskühlung wird eine Lösung von 22.9 g (0.12 Mol) p-Toluolsulfochlorid in 100 ccm Benzol zuge- tropft. Hierbei erstarrt das Reaktionsgemisch. Dieses wird 2 Stdn. auf 50-60° erwärmt, sodann auf 20° abgekühlt und mit 10 g Trockeneis versetzt. Nach Zugabe von 300 ccm Eiswasser wird die benzolische Schicht abgetrennt, die wässrige zwei- mal mit je 30 ccm Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden drei- mal mit je 30 ccm Wasser gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird über eine 40-cm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne unter Anlegen leichten Vakuums bei einer Badtemperatur von 60-70° abdestilliert. Aus dem Rückstand werden durch Destillation 3.90 g (36% d. Th.) Cyclohexyl-isocyanid erhalten. Sdp. 56-59°/11 Torr (Lit.¹⁷ 57°/11 Torr).

c) p-Formtoluidid in Gegenwart von Pyridin

13.5 g (0.1 Mol) p-Formtoluidid werden in 80 ccm Pyridin gelöst und nach W.R. Hertler und E.J. Corey¹² mit 26.7 g (0.14 Mol) p-Toluolsulfochlorid um- gesetzt.

Ausbeute: 0.582 g (5% d. Th.) p-Tolyl-isocyanid. Sdp. 69-75°/11 Torr (Lit.⁴⁷ 99°/32 Torr).

5) Weitere Wasserabspaltungsmittel

Verwendet man bei den Umsetzungen analog 1a) Phosphorpentachlorid, Phos- phorpentoxyd, Sulfurylchlorid, Acetylchlorid und Essigsäureanhydrid, so bilden sich zwar nachweislich Isonitrile, jedoch nicht in Ausbeuten, die eine weitere Untersuchung rechtfertigen würden.

III. Wasserabspaltung aus monosubstituierten Formamiden mit Phosphoroxychlorid

α. In Gegenwart von Pyridin und Petroläther

1) Isopropyl-isocyanid ¹⁴

Ein mit Rückflusskühler, Hershberg-Rührer und Tropftrichter ausgestatteter Dreihalskolben wird mit 17.4 g (0.2 Mol) Isopropyl-formamid, 80 ccm Pyridin und 50 ccm Petroläther (30-35°) beschickt. Unter Rühren und Eiskühlung werden innerhalb 10 Min. 18.4 g (0.12 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbt sich hellbraun und es fällt ein weisser Niederschlag in grosser Menge aus, der gegen Ende des Zutropfens das Rühren sehr erschwert. Nun wird auf 20° erwärmt. Nach 1 Stde. wird 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Dabei kann das Reaktionsgemisch wieder etwas besser durchmischt werden. Dann wird auf 0° abgekühlt und mit 200 ccm Eiswasser versetzt. Der Niederschlag löst sich dabei auf und es bilden sich zwei Schichten. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige zweimal mit je 20 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit je 30 ccm Wasser gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird langsam über eine 40 cm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne abdestilliert. Nach Abnehmen der Kolonne wird über eine gewöhnliche Destillationsbrücke destilliert.

Ausbeute: 5.07 g (37% d. Th.) farbloses Isopropyl-isocyanid. Sdp. 87-88°/730 Torr (Lit. 87°). Kein Rückstand.

Verwendet man das abdestillierte Lösungsmittel aus einem vorangegangenen Ansatz, so erhöht sich die Ausbeute auf 58% d. Th.

2) n-Butyl-isocyanid ^{4, 14, 15}

20.3 g (0.2 Mol) n-Butyl-formamid werden in 80 ccm Pyridin und 50 ccm Petroläther (30-35°) gelöst und analog 1) mit 18.4 g (0.12 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 9.23 g (55% d. Th.) farbloses n-Butyl-isocyanid, das sich nach einigen Tagen hellbraun verfärbt. Sdp. 116-117°/730 Torr (Lit. ¹⁵ 124-125°).

Der Rückstand (0.830 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus n-Butyl-formamid. Verwendet man abdestilliertes Lösungsmittel aus einem vorangegangenen Ansatz, so erhöht sich die Ausbeute auf 61% d. Th.

3) t.-Butyl-isocyanid ¹⁶

a) 20.3 g (0.2 Mol) t.-Butyl-formamid werden in 80 ccm Pyridin und 50 ccm Petroläther (30-35°) gelöst und analog 1) mit 18.4 g (0.12 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 7.26 g (43% d. Th.) farbloses, ziemlich beständiges t.-Butyl-isocyanid. Sdp. 91-92°/730 Torr (Lit. 91°). Kein Rückstand.

Verwendet man abdestilliertes Lösungsmittel eines vorangegangenen Ansatzes, so wird eine Ausbeute von 95% d. Th. erreicht.

Bestimmung des Pyridin-Gehalts:

1.516 g t.-Butyl-isocyanid werden in 10 ccm Methanol gelöst und gegen Bromphenolblau mit n/10 Salzsäure titriert. Der Farbumschlag erfolgt nur bis grün, weil das Isonitril durch wässrige Salzsäure verseift wird. Das entstehende t.-Butyl-formamid puffert.

Verbrauch von n/10 Salzsäure: 1.52 ccm. Das entspricht einem Gehalt von 1.18 mg Pyridin/1.00 g t.-Butyl-isocyanid.

b) Für die Durchführung des folgenden Ansatzes wird ein zylinderförmiger Kessel aus V4A-Stahl von 5 l Fassungsvermögen verwendet, der mit einem verschraubbaren Deckel mit 4 Bohrungen für Rückflusskühler, Tropftrichter, Thermometer und Rührer verschlossen wird. Ein starker Motor betreibt über eine Transmission und Kegelzahnradübersetzung ein Rührwerk, dessen zwei breite Schaufeln scharf an der Wandung des Kessels vorbeistreichen.

354 g (3.5 Mol) t.-Butyl-formamid werden in 1400 ccm Pyridin gelöst und auf 0° gekühlt. Unter Rühren und Eiskühlung werden innerhalb 30 Min. 291 g (1.9 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Die Innentemperatur steigt dabei auf 17-20° an. Auf dem Wasserbad wird 1 Stde. auf 65-70° erwärmt und anschliessend wieder auf 0° abgekühlt. Das Reaktionsgut besteht nunmehr aus dunkelbrauner Flüssigkeit und hellbraunem Festkörper, der ein weiteres Rühren verhindert. Nach Zugabe von 500 ccm Petroläther (30-35°) wird das Reaktionsgemisch in 10 l Eiswasser eingebracht. Nachdem sich alles gelöst hat, wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige zweimal mit je 200 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit je 150 ccm Wasser gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird langsam über eine 1-m-Vakuummantel-Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Nach Abnehmen der Kolonne wird das Isonitril über eine gewöhnliche Destillationsbrücke destilliert. Ausbeute: 197 g (68% d. Th.) t.-Butyl-isocyanid. Sdp. 91-94°/730 Torr (Lit. 91°). Kein Rückstand.

4) Cyclohexyl-isocyanid ¹⁷

a) 12.7 g (0.1 Mol) Cyclohexyl-formamid werden in 40 ccm Pyridin und 50 ccm Petroläther (40-60°) gelöst und analog 1) mit 9.2 g (0.06 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Das Lösungsmittel wird über eine 40-cm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonnen unter Anlegen leichten Vakuums bei einer Badtemperatur von 60-70° rasch abdestilliert.

Ausbeute: 9.10 g (83% d. Th.) farbloses, ziemlich beständiges Cyclohexyl-isocyanid, das im Kühlschrank teilweise auskristallisiert. Sdp. 56-58°/11 Torr (Lit. 57°/11 Torr).

Der Rückstand (0.814 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus Cyclohexyl-formamid.

Der fünffache Ansatz ergibt eine Ausbeute von 83% d. Th.

b) In der unter 3b) beschriebenen Apparatur werden 1016 g (8.0 Mol) Cyclohexyl-formamid in 1700 ccm Pyridin und 600 ccm Petroläther (40-60°) gelöst und auf 0° gekühlt. Unter Rühren und Eiskühlung werden innerhalb 1 $\frac{1}{4}$ Stdn. 659 g (4.3 Mol) Phosphoroxychlorid zutropft. Die Innentemperatur steigt dabei auf 17-21° an. Fast gleichzeitig mit Beendigung des Zutropfens wird das Reaktionsgemisch fest, so dass weiteres Rühren unmöglich wird. Auf dem Wasserbad wird nun 1 Stde. auf 65-70° erwärmt. Ein Teil des Festkörpers löst sich, so dass gelegentlich durchmischt werden kann. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 10 l Eiswasser eingetragen und analog 3b) aufgearbeitet. Das Lösungsmittel wird über eine gewöhnliche Destillationsbrücke abdestilliert.

Ausbeute: 679 g (78% d. Th.) Cyclohexyl-isocyanid. Sdp. 55-58°/11 Torr (Lit. 57°/11 Torr).

Laut IR-Absorptionsspektrum besteht der Rückstand (53.8 g) aus Cyclohexyl-formamid.

5) Benzyl-isocyanid ^{4, 18}

13.5 g (0.1 Mol) Benzyl-formamid werden in 80 ccm Pyridin und 50 ccm Petroläther (40-60°) gelöst und analog 4a) mit 9.20 g (0.06 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Wegen der Unbeständigkeit des rohen Benzyl-isocyanids wird nur 5 Min. unter Rückfluss gekocht.

Ausbeute: 6.58 g (56% d. Th.) farbloses Benzyl-isocyanid. Sdp. 92-94°/11 Torr (Lit. ⁴ 97°/60 Torr).

Der dunkel gefärbte Rückstand (3.61 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus stark verunreinigtem Benzyl-formamid.

6) Phenyl-isocyanid ^{4, 19}

12.1 g (0.1 Mol) Formanilid werden in der unter 1) beschriebenen Apparatur in 40 ccm Pyridin und 50 ccm Benzol gelöst und auf 0° gekühlt. Unter Rühren und Eiskühlung werden innerhalb 10 Min. ^{9.20} g (0.06 Mol) Phosphoroxychlorid zutropft. Es fällt dabei ein gelber Niederschlag aus, der sich allmählich grün färbt. Nach 2 Stdn. Rühren bei 20° wird 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Nun wird auf 0° abgekühlt und mit 100 ccm Eiswasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige zweimal mit je 20 ccm Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigt-

ten benzolischen Lösungen werden dreimal mit je 30 ccm Wasser gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird über eine 40 cm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne unter Anlegen leichten Vakuums bei einer Badtemperatur von 60-70° rasch abdestilliert. Durch Destillation werden 0.74 g (7% d. Th.) farbloses Phenylisocyanid, das sich langsam grün färbt, erhalten. Sdp. 50-57°/11 Torr (Lit.¹⁹ 64°/20 Torr).

Der hellbraune Rückstand (7.81 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum hauptsächlich aus Formanilid.

7) o-Tolyl-isocyanid¹⁹

13.5 g (0.1 Mol) o-Formtoluidid werden in 40 ccm Pyridin und 50 ccm Benzol gelöst und analog 6) mit 9.20 g (0.06 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 6.39 g (54% d. Th.) farbloses o-Tolyl-isocyanid, das sich bald dunkelgrün färbt. Sdp. 62-66°/11 Torr (Lit.⁴⁹ 75°/16 Torr).

Der gelbe Rückstand (4.17 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus verharztem Reaktionsprodukt und nur zum Teil aus Ausgangsmaterial.

8) p-Tolyl-isocyanid¹⁹

13.5 g (0.1 Mol) p-Formtoluidid werden in 40 ccm Pyridin und 50 ccm Benzol gelöst und analog 6) mit 9.20 g (0.06 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 4.13 g (35% d. Th.) farbloses p-Tolyl-isocyanid, das viel beständiger als sein o-Isomeres ist. Im Kühlschrank kristallisiert es nach mehreren Stunden in farblosen Nadeln aus. Sdp. 71-74°/11 Torr (Lit.⁴⁹ 99°/32 Torr), Schmp. 18-20° (Lit.⁴⁷ 20°).

Der hellbraune Rückstand (5.98 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus verunreinigtem p-Formtoluidid.

9) p-Methoxy-phenyl-isocyanid²⁰

2.30 g (0.1 Grammatom) Natrium werden unter 50 ccm Xylol etwas über den Schmelzpunkt erhitzt und mit einem Turrax-Rührer dispergiert. Man kühlt rasch ab, damit das Natrium fein verteilt bleibt. Das Xylol wird durch 50 ccm Benzol ersetzt. Die Natrium-Suspension wird in eine unter 1) beschriebene Apparatur überführt. Unter Rühren wird innerhalb 30 Min. eine Lösung von 15.1 g (0.1 Mol) p-Formanisidid in 100 ccm Benzol zugetropft. Dann wird 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Die Natrium-Verbindung des p-Formanisidids scheidet sich als weisser Niederschlag ab. Nach Zugabe von 20 ccm Pyridin werden unter Eiskühlung und Rühren 9.20 (0.06 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Nach 30 Min. wird

5 Min. unter Rückfluss gekocht. Dem abgekühlten Reaktionsgemisch werden 5 ccm Methanol zugegeben um nicht umgesetztes Natrium zu zersetzen. Es wird nun mit 100 ccm Eiswasser versetzt und analog 6) aufgearbeitet.

Ausbeute: 4.15 g (31% d. Th.) farbloses p-Methoxy-phenyl-isocyanid, das sich rasch verfärbt und zu dunkelgrünen Nadeln erstarrt. Sdp. 76-79°/1 Torr (Lit. 113°/14 Torr), Schmp. 30-32° (Lit. 33°). Der gelbe Rückstand (7.31 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum hauptsächlich aus p-Formanisidid.

β. In Gegenwart von Pyridin und Methylenchlorid oder Chloroform

1) Isopropyl-isocyanid ¹⁴

Die unter α, 1 beschriebene Versuchsanordnung wird mit 43.6 g (0.5 Mol) Isopropyl-formamid, 150 ccm Pyridin und 200 ccm Methylenchlorid beschickt. Unter Rühren und Eiskühlung werden innerhalb 15 Min. 46.0 g (0.3 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Ein weisser Niederschlag fällt aus dem sich braun färbenden Reaktionsgemisch aus, das aber stets gut rührbar bleibt. Nach 30 Min. Rühren bei 20° wird 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Es wird abgekühlt und mit 500 ccm Eiswasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und sofort dreimal mit je 250 ccm eiskalter 10-proz. Phosphorsäure rasch gewaschen. Anhaftende Säure wird mit Natriumbicarbonat-Lösung entfernt. Nach Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel über eine 40-cm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne langsam abdestilliert. Nach Abnehmen der Kolonne wird über eine gewöhnliche Destillationsbrücke destilliert.

Ausbeute: 18.6 g (54% d. Th.) farbloses Isopropyl-isocyanid. Sdp. 87-88°/730 Torr (Lit. 87°). Kein Rückstand.

2) n-Butyl-isocyanid ^{4, 14, 15}

50.6 g (0.5 Mol) n-Butyl-formamid werden in 150 ccm Pyridin und 200 ccm Methylenchlorid gelöst und analog 1) mit 46.0 g (0.3 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 25.9 g (62% d. Th.) farbloses n-Butyl-isocyanid (vgl. α, 2). Sdp. 116-117°/730 Torr (Lit. ¹⁵ 124-125°).

Der hellbraune Rückstand besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus 11.6 g n-Butyl-formamid.

3) t.-Butyl-isocyanid ¹⁶

50.6 g (0.5 Mol) t.-Butyl-formamid werden in 150 ccm Pyridin und 200 ccm Methylenchlorid gelöst und analog 1) mit 46.0 g (0.3 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 28.0 g (67% d. Th.) farbloses t.-Butyl-isocyanid (vgl. α , 3). Sdp. 91-92°/730 Torr (Lit. 91°). Kein Rückstand.

Setzt man das abdestillierte Lösungsmittel eines vorangegangenen Ansatzes ein, so wird eine Ausbeute von 93% d. Th. erzielt.

4) Cyclohexyl-isocyanid ¹⁷

63.6 g (0.5 Mol) Cyclohexyl-formamid werden in 150 ccm Pyridin und 200 ccm Chloroform gelöst und analog 1) mit 46.0 g (0.3 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt homogen. Es wird 30 Min. bei 20° gerührt und analog 1) aufgearbeitet. Das Lösungsmittel wird über eine 40-cm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne unter Anlegen leichten Vakuums bei einer Badtemperatur von 60-70° rasch abdestilliert.

Ausbeute: 46.7 g (85% d. Th.) farbloses Cyclohexyl-isocyanid (vgl. α , 4a). Sdp. 56-58°/11 Torr (Lit. 57°/11 Torr).

Der hell gefärbte Rückstand (4.81 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus Cyclohexyl-formamid.

5) Benzyl-isocyanid ^{4, 18}

67.5 g (0.5 Mol) Benzyl-formamid werden in 150 ccm Pyridin und 200 ccm Methylenchlorid gelöst und analog 4) mit 46.0 g (0.3 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 37.5 g (64% d. Th.) farbloses Benzyl-isocyanid. Sdp. 92-94°/11 Torr (Lit. ⁴ 97°/60 Torr).

Rückstand: 16.3 g dunkelbraunes Harz.

f. In Gegenwart von Kalium-t.-Butylat

1) Cyclohexyl-isocyanid ¹⁷

11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium werden unter Petroleum in Stücke geschnitten, mit 100 ccm abs. Benzol vom anhaftenden Petroleum befreit und in einen 500-ccm-Dreihalskolben gegeben, der mit Rückflusskühler und Hershberg-Rührer ausgestattet ist und 140 ccm abs. t.-Butanol enthält. Durch die Reaktionswärme schmilzt das Metall zu einer Kugel zusammen. Diese wird durch gelegentliches Umrühren zerteilt um die Reaktionsgeschwindigkeit zu regeln. Gegen Ende der Umsetzung fällt Kalium-t.-Butylat aus. Von diesem Zeitpunkt an wird hoch-

tourig geführt um das noch unumgesetzte Kalium in viele kleine Kügelchen zu zerschlagen; so reagiert das Kalium rasch und vollständig mit t.-Butanol. Ein kaltes Ölbad wird bereitgestellt um im Bedarfsfalle kühlen zu können.

In den noch heißen Brei werden 12.7 g (0.1 Mol) fein verriebenes oder geschmolzenes Cyclohexyl-formamid eingetragen. Es entsteht eine klare, dünnflüssige Lösung, in die unter Rühren und Eiskühlung 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid innerhalb 5 Min. zugetropft werden. Dabei scheidet sich Kaliumchlorid ab. Das Reaktionsgemisch wird 30 Min. bei 20° und 5 Min. bei 60° gerührt. Nach Abkühlung wird mit 10 g Trockeneis versetzt und in 750 ccm Eiswasser ausgegossen. Das sich als Öl abscheidende Isonitril wird in 30 ccm Petroläther (40-60°) aufgenommen. Die wässrige Schicht wird dreimal mit je 30 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden zweimal mit je 50 ccm Wasser gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und unter Anlegen leichten Vakuums über eine 40-cm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne bei einer Badtemperatur von 60-70° rasch eingengt. Nach Abnehmen der Kolonne wird i. Vak. destilliert.

Ausbeute: 9.24 g (85% d. Th.) Cyclohexyl-isocyanid (vgl. α , 4). Sdp. 56-58°/11 Torr (Lit. 57°/11 Torr).

Der hellbraune Rückstand (0.892 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus Cyclohexyl-formamid.

2) Benzyl-isocyanid ^{4, 18}

13.5 g (0.1 Mol) fein verriebenes Benzyl-formamid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 1) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 6.53 g (56% d. Th.) Benzyl-isocyanid (vgl. α , 5). Sdp. 92-94°/11 Torr (Lit. ⁴ 97°/60 Torr).

Der Rückstand (2.36 g) besteht aus dunkelbraunem Harz, das laut IR-Absorptionsspektrum Benzyl-formamid enthält.

3) Phenyl-isocyanid ^{4, 19}

12.1 g (0.1 Mol) fein verriebenes Formanilid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 1) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 5.78 g (56% d. Th.) zuerst farbloses, dann sich grün verfärbendes Phenyl-isocyanid, das beim Aufbewahren im Kühlschrank im Verlauf mehrerer Monate restlos verharzt. Sdp. 50-51°/11 Torr (Lit. ¹⁹ 64°/20 Torr).

Der Rückstand (2.85 g) besteht aus dunkelbraunem Harz, das laut IR-Absorptionsspektrum Formanilid enthält.

4) o-Tolyl-isocyanid ¹⁹

13.5 g (0.1 Mol) fein verriebenes o-Formtoluidid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 1) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute; 8.39 g (72% d.Th.) o-Tolyl-isocyanid (vgl. α , 7). Sdp. 62-64°/11 Torr (Lit. 75°/16 Torr).

Der Rückstand (1.36 g) besteht aus gelbem Harz.

Bei einem Ansatz zehnfacher Grösse wird eine Ausbeute von 71% d.Th. erzielt.

5) p-Tolyl-isocyanid ¹⁹

13.5 g (0.1 Mol) fein verriebenes p-Formtoluidid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 1) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt. Nach Zugabe von 10 g Trockeneis wird unter Anlegen leichten Vakuums bei einer Badtemperatur von 50-60° die Hauptmenge des t.-Butanols abdestilliert. Es kann ohne besondere Reinigung für einen neuen Ansatz wieder verwendet werden. Nach Abkühlung wird 50 ccm Petroläther (40-60°) und 200 ccm Eiswasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige zweimal mit je 30 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit je 50 ccm Wasser gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und unter Anlegen leichten Vakuums über eine 40-cm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne bei einer Badtemperatur von 50-60° rasch eingeeengt. Nach Abnehmen der Kolonne wird i. Vak. destilliert.

Ausbeute: 7.75 g (66% d.Th.) p-Tolyl-isocyanid (vgl. α , 8). Sdp. 71-72°/11 Torr (Lit. ⁴⁷ 99°/32 Torr), Schmp. 18-20° (Lit. ⁴⁹ 20°).

Der Rückstand (3.29 g) besteht aus dunkelbraunem Harz, das laut IR-Absorptionsspektrum p-Formtoluidid enthält.

6) o-Chlor-phenyl-isocyanid

15.6 g (0.1 Mol) gepulvertes o-Chlor-formanilid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die teilweise als weisser Niederschlag ausfallende Kalium-Verbindung des o-Chlorformanilids wird analog 1) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 5.86 g (43% d.Th.) sehr unbeständiges o-Chlor-phenyl-isocyanid, das sich sofort dunkelgrün färbt. Bei der Redestillation verharzt etwa ein Drittel des eingesetzten Isonitrils.

Sdp. 56-59°/1 Torr, Schmp. 26-28°.

Der Rückstand besteht aus 7,17 g schwarzem Harz.

Die Verbrennungsanalyse konnte mit o-Chlor-phenyl-isocyanid wegen dessen Unbeständigkeit nicht durchgeführt werden.

7) p-Chlor-phenyl-isocyanid

15,6 g (0,1 Mol) gepulvertes p-Chlor-formanilid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11,7 g (0,3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 1) mit 10,2 g (0,066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 7,39 g (54% d.Th.) p-Chlor-phenyl-isocyanid, das bei der Sublimation in blassgelben Nadelchen anfällt. Schon beim Erwärmen auf 40-50° färbt es sich sofort dunkelgrün. Sdp. 61-64°/1 Torr subl., Schmp. 72-73°.

Der Rückstand (4,44 g) besteht aus schwarzem Harz.

Eine Probe der zweimal sublimierten Substanz wurde analysiert.

Analyse S 121: 2,126 mg Substanz, 0,197 ccm N₂ bei 26° u. 719 Torr

C₇H₄ClN (137,6) Ber. N 10,18% Gef. N 9,98%

8) p-Nitro-phenyl-isocyanid

Aus 13,6 g (0,33 Grammatom) Kalium und 150 ccm abs. t.-Butanol wird analog 1) Kalium-t.-Butylat bereitet. Unter Rühren wird die Lösung von 16,6 g (0,1 Mol) p-Nitro-formanilid in 300 ccm abs. Tetrahydrofuran bei 50-60° zuge- tropft, wobei ein dunkelbrauner Niederschlag ausfällt. Nach 2 Stdn. werden unter Eiskühlung und Rühren 11,5 g (0,075 Mol) Phosphoroxychlorid innerhalb 30 Min. zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird weitere 1,5 Stdn. bei 20° gerührt und dann mit 15 g Trockeneis versetzt. Nach dessen Verbrauch werden Tetrahydrofuran und t.-Butanol bei einer Badtemperatur von 30° i.Vak. abdestilliert. Der Rück- stand wird mit 200 ccm Äther und dann mit 200 ccm Eiswasser behandelt. Die orangefarbene ätherische Lösung wird abgetrennt, zweimal mit je 50 ccm Wasser gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet. Beim Trocknen fällt ein Teil des nicht umgesetzten p-Nitro-formanilids aus. Nach Abfiltrieren wird der Äther bei einer Badtemperatur von 30° i.Vak. abgezogen. Der gelbe kristalline Rückstand (8,32 g) schmilzt teilweise bei 71-89° unter Zers.

1,00 g wird fein gepulvert und mit 50 ccm Benzol behandelt. Nach Passieren einer 15-cm-Säule (2,5 cm Durchmesser) von Aluminiumoxyd "Woelm" (neutral, Aktivitätsstufe 1) wobei man mit 250 ccm Benzol eluiert, wird bei einer Bad- temperatur von 30° i.Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 724 mg hellgelbes, geruchloses p-Nitro-phenyl-isocyanid, das in ver- filzten Nadeln kristallisiert. Die Gesamtausbeute beträgt demzufolge 6,02 g (41% d.Th.). Schmp. 119-120° unt. Zers.

100 mg p-Nitro-phenyl-isocyanid werden in 5 ccm Benzol gelöst und mit 50 ccm Petroläther (30-35°) versetzt. Die klare Lösung wird bei einer Badtemperatur von 30° i. Vak. eingeeengt. Sobald das Benzol durch den Überschuss an Petroläther vertrieben worden ist, fällt p-Nitro-phenyl-isocyanid aus. Nun wird abgesaugt und mehrmals mit Petroläther nachgewaschen.

Eine Probe der so behandelten Substanz wurde 3 Tage bei 25° über Phosphorpentoxyd und Paraffin im Hochvakuum getrocknet und dann analysiert.

Analyse S 119: 4.987 mg Substanz, 0.857 ccm N₂ bei 27° u. 720 Torr

C₇H₄N₂O₂ (148,1) Ber. N 18,91% Gef. N 18,52%

9) m-Nitro-phenyl-isocyanid

16,6 g (0,1 Mol) m-Nitro-formanilid werden in 200 ccm abs. Tetrahydrofuran gelöst und analog 8) in Kalium-t.-Butylat eingetropft, das aus 13,6 g (0,33 Grammatom) Kalium und 150 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Das Reaktionsgemisch wird analog 8) mit 11,5 g (0,075 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Ein Teil des Reaktionsprodukts verharzt.

Ausbeute: 3,74 g (25% d. Th.) hellgelbes, sehr schwach nach Isonitril riechendes m-Nitro-phenyl-isocyanid, das in verfilzten Nadeln kristallisiert. Es ist bei Normaldruck längere Zeit haltbar. Schmp. 97-99° unt. Zers.

Die Verbrennungsanalyse konnte mit m-Nitro-phenyl-isocyanid nicht durchgeführt werden, da sich die Substanz beim Trocknen im Hochvakuum (vgl. 8) zersetzt.

10) p-Methoxy-phenyl-isocyanid ²⁰

15,1 g (0,1 Mol) gepulvertes p-Formanisidid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11,7 g (0,3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird mit 10,2 g (0,066 Mol) Phosphoroxychlorid analog 5) umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 8,51 g (64% d. Th.) p-Methoxy-phenyl-isocyanid (vgl. α, 9). Sdp. 76-78°/1 Torr (Lit. 113°/14 Torr). Kühlt man bei der Destillation die Vorlage mit Eiswasser, so erhält man p-Methoxy-phenyl-isocyanid in gelben Nadeln, die sich bald grün färben. Schmp. 31-32° (Lit. 33°).

Der dunkelgrüne Rückstand (2,91 g) besteht aus Harz, das laut IR-Absorptionsspektrum p-Formanisidid enthält.

11) p-Diäthylamino-phenyl-isocyanid

19,2 g (0,1 Mol) gepulvertes p-Diäthylamino-formanilid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11,7 g (0,3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 5) mit 10,2 g

(0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 13.09 g (75% d. Th.) muffig riechendes p-Diäthylamino-phenyl-isocyanid, das in gelben Nadeln kristallisiert. Beim Aufbewahren an der Luft färbt es sich infolge Autoxydation zuerst rot und schliesslich blau. Sdp. 95-98°/0.05 Torr, Schmp. 53-54°.

Der Rückstand (2.29 g) besteht aus schwarzem Harz.

Eine Probe der zweimal destillierten Substanz wurde analysiert.

Analyse S 106: 3.701 mg Substanz, 0.564 N₂ bei 28° u. 717 Torr

C₁₁H₁₄N₂ (174.1) Ber. N 16.08% Gef. N 16.30%

12) 2, 6-Dimethyl-phenyl-isocyanid

a) 14.9 g (0.1 Mol) gepulvertes 2, 6-Dimethyl-formanilid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 5) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 11.54 g (88% d. Th.) 2, 6-Dimethyl-phenyl-isocyanid, das in farblosen, stark lichtbrechenden Prismen kristallisiert. Sdp. 55-58°/1 Torr Subl., Schmp. 72-73°. Das Rohprodukt (94% d. Th.) schmilzt bei 67-69°.

Der Rückstand (0.810 g) besteht aus braunem Harz.

Eine Probe der zweimal sublimierten Substanz wurde analysiert.

Analyse SL: 4.136 mg Substanz, 0.430 ccm N₂ bei 24° u. 713 Torr

C₉H₉N (131.2) Ber. N 10.68% Gef. N 10.51%

b) 149 g (1.0 Mol) gepulvertes 2, 6-Dimethyl-formanilid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 78.2 g (2 Grammatom) Kalium und 1.0 l abs. t.-Butanol bereitet wird (vgl. 1). Die klare Lösung wird in einen 10-l-Dreihalskolben gegossen, der mit Rührer und Rückflusskühler ausgestattet ist. Diese Prozedur wird siebenmal wiederholt. Dann wird eine zusätzliche Portion Kalium-t.-Butylat in den Kolben gebracht. Um das Volumen möglichst niedrig zu halten, werden ca. 2 l t.-Butanol abdestilliert. Unter Rühren und Eiskühlung werden 629 g (4.1 Mol) Phosphoroxychlorid innerhalb 1.5 Stdn. zugetropft. Es scheidet sich dabei eine grosse Menge Kaliumchlorid aus. Bei einer Badtemperatur von 60-70° werden wieder ca. 2 l t.-Butanol i. Vak. aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Nach Abkühlung wird mit 3 l Eiswasser versetzt wodurch gutes Rühren ermöglicht wird. Der hellgelbe Brei wird in 15 l Eiswasser ausgegossen und dreimal mit je 2 l Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die letzten Anteile des Äthers werden i. Vak. entfernt. Der Rückstand schmilzt bei 67-70° und wiegt 915 g

(87% d. Th.). Durch Sublimation (in einer Charge) werden daraus 780 g (74% d. Th.) 2, 6-Dimethyl-phenyl-isocyanid erhalten, das sich in der Vorlage zu schönen, elfenbeinfarbenen, stark lichtbrechenden Prismen kondensiert. Sdp. 55-61°/1 Torr Subl., Schmp. 71-72°.

Der Rückstand besteht aus 135 g braunem Harz (Schmp. 125-153°), das laut IR-Absorptionsspektrum 2, 6-Dimethyl-formanilid enthält.

13) 6-Chlor-2-methyl-phenyl-isocyanid

17.0 g (0.1 Mol) gepulvertes 6-Chlor-2-methyl-formanilid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 5) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 13.2 g (87% d. Th.) 6-Chlor-2-methyl-phenyl-isocyanid, das in farblosen Nadeln kristallisiert. Sdp. 70-72°/1 Torr, Schmp. 56-58°.

Der Rückstand (1.15 g) besteht aus dunkelbraunem Harz.

Eine Probe der zweimal destillierten Substanz wurde analysiert.

Analyse S 111: 3.751 mg Substanz, 0.312 ccm N₂ bei 25° u. 720 Torr

C₈H₆ClN (151.7) Ber. N 9.24% Gef. N 9.02%

14) 2, 4, 6-Trimethyl-phenyl-isocyanid

16, 3 g (0.1 Mol) gepulvertes Formmesidid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.6 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Die klare Lösung wird analog 5) mit 10.2 g (0.1 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 11.9 g (82% d. Th.) 2, 4, 6-Trimethyl-phenyl-isocyanid, das in farblosen Nadeln kristallisiert. Sdp. 69-71°/1 Torr, Schmp. 42-43°. Das Rohprodukt (93% d. Th.) schmilzt bei 36-39°.

Der Rückstand (1.24 g) besteht aus dunkelbraunem Harz.

Eine Probe der zweimal destillierten Substanz wurde analysiert.

Analyse S 68: 5.036 mg Substanz, 0.448 ccm N₂ bei 28° u. 720 Torr

C₁₀H₁₁N (145.2) Ber. N 9.65% Gef. N 9.55%

15) β-Naphthyl-isocyanid

a) 17.1 g (0.1 Mol) gepulvertes β-Naphthyl-formamid werden in Kalium-t.-Butylat eingetragen, das aus 11.7 g (0.3 Grammatom) Kalium und 140 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird. Ein Teil der Kalium-Verbindung des β-Naphthyl-formamids fällt als hellbrauner Niederschlag aus. Es wird analog 5) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 3.21 g (21% d. Th.) leicht grau gefärbtes, muffig riechendes β -Naphthyl-isocyanid, das in harten Nadeln kristallisiert. Sdp. 100-102°/1 Torr, Schmp. 59-60°.

Der Rückstand (7.31 g) besteht aus braunem Harz.

Eine Probe der zweimal destillierten Substanz wurde analysiert.

Analyse S 69: 3.811 mg Substanz, 0.329 ccm N₂ bei 27° u. 722 Torr

C₁₁H₇N (153.2) Ber. N 9.14% Gef. N 9.33%

b) 15.1 g Rohprodukt, das durch Umsetzen von 17.1 g (0.1 Mol) β -Naphthyl-formamid mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid (vgl. 15 a) erhalten wird, werden dreimal mit je 100 ccm Petroläther (40-60°) extrahiert. Die orangefarbene Lösung wird eingengt. Der Rückstand wiegt 8.13 g (53% d. Th.) und schmilzt bei 45-50°. Dieses Produkt wird 100 ccm Petroläther gelöst. Durch Ausfrieren im Trockeneis/Methanol-Kältebad werden hellbraune Nadeln erhalten. Sie werden abgesaugt und zweimal mit eiskaltem Petroläther gewaschen.

Ausbeute: 5.35 g (35% d. Th.) β -Naphthyl-isocyanid. Schmp. 52-55°. Die quantitative IR-Analyse ergibt, dass das Rohprodukt 60% der theoretischen Menge des β -Naphthyl-isocyanids enthält.

Der in Petroläther unlösliche Anteil des Rohprodukts wird mit 50 ccm kaltem Benzol behandelt. Es resultiert eine braune Lösung in der hellgelbe Kristalle schwimmen. Diese werden abgesaugt und zweimal mit wenig kaltem Benzol gewaschen. Schmp. 178-180°. Durch Einengen der Petroläther-Mutterlauge des β -Naphthyl-isocyanids werden 586 mg der nämlichen Kristalle erhalten. Schmp. 180-181°. Die Gesamtausbeute beträgt 2.47 g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol schmilzt die in farblosen Nadeln anfallende Substanz bei 185-186°. Sie konnte laut IR-Absorptionsspektrum und durch Mischschmelzpunkt (182-184°) mit einer authentischen Probe als N, N' -Di- β -naphthyl-formamidin (Lit.⁴⁸ Schmp. 186°) identifiziert werden (vgl. S. 54).

6. In Gegenwart von Natrium- oder Lithium-t.-Butylat

1) p-Tolyl-isocyanid¹⁹

6.89 g (0.3 Grammatom) Natrium werden unter 50 ccm Xylol etwas über den Schmelzpunkt erhitzt und mit einem Turrax-Rührer dispergiert. Man lässt rasch abkühlen, damit das Natrium fein verteilt bleibt. Das Xylol wird durch 50 ccm Petroläther (40-60°) ersetzt. Die Natrium-Suspension wird in die unter α , 1) beschriebene Apparatur überführt, in der sich 150 ccm abs. t.-Butanol befinden. Die Reaktion setzt sofort ein und es scheidet sich Natrium-t.-Butylat als weisser Niederschlag aus. In den noch heißen Brei werden 13.5 g (0.1 Mol) fein verriebenes

p-Formtoluidid eingetragen. Dann wird 1 Stde. gerührt und unter Rückfluss gekocht. Es wird analog γ , 5) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 7.27 g (62% d. Th.) p-Tolyl-isocyanid (vgl. α , 8). Sdp. 71-72°/11 Torr (Lit. ⁴⁷ 99°/32 Torr).

Der Rückstand (2.51 g) besteht aus dunkelbraunem Harz, das laut IR-Absorptionsspektrum p-Formtoluidid enthält.

2) p-Methoxy-phenyl-isocyanid ²⁰

15.1 g (0.1 Mol) gepulvertes p-Formanisidid werden in Natrium-t.-Butylat eingetragen, das aus 6.89 g (0.3 Grammatom) Natrium und 150 ccm abs. t.-Butanol bereitet wird (vgl. 1). Unter Rühren und Eiskühlung wird analog γ , 5) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 6.75 g (51% d. Th.) p-Methoxy-phenyl-isocyanid (vgl. γ , 10). Sdp. 76-78°/1 Torr (Lit. 113°/14 Torr), Schmp. 31-32° (Lit. 33°).

Der Rückstand (3.67 g) besteht aus dunkelbraunem Harz, das laut IR-Absorptionsspektrum p-Formanisidid enthält.

3) p-Methoxy-phenyl-isocyanid ²⁰

2.10 g (0.3 Grammatom) Lithium werden unter 50 ccm Paraffinöl etwas über den Schmelzpunkt erhitzt und mit einem Turrax-Rührer dispergiert (vgl. 1). Das Paraffinöl wird durch 50 ccm Petroläther (40-60°) ersetzt. Gemäss 1) wird die Lithium-Suspension mit 150 ccm abs. t.-Butanol zu Lithium-t.-Butylat umgesetzt, das mit 15.1 g (0.1 Mol) gepulvertem p-Formanisidid versetzt wird. Unter Rühren und Eiskühlung wird analog γ , 5) mit 10.2 g (0.066 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 5.19 g (38% d. Th.) p-Methoxy-phenyl-isocyanid (vgl. γ , 10). Sdp. 76-78°/1 Torr (Lit. 113°/14 Torr), Schmp. 31-32° (Lit. 33°).

Der gelbe Rückstand (4.29 g) besteht laut IR-Absorptionsspektrum aus p-Formanisidid.

IV. IR- und UV-Absorptionsmessungen

Die IR-Absorption der Isonitrile wird mittels eines Perkin-Elmer-Infrarotspektrometers, Modell 21, NaCl-Prisma, mit Wellenzahlenaufzeichnung bei Spaltprogramm 933 gemessen. Die Intensitätsmessungen sowie die quantitativen Bestimmungen von Isonitrilen werden in 0.03 bis 0.15 m Lösung in einer 0.217 mm Küvette durchgeführt, wie von T.L. Brown und M.T. Rogers ⁴⁹ beschrieben.

Die UV-Absorptionsspektren der Isonitrile werden in Äthanol-Lösung mit Hilfe eines Zeiss-UV-Spektrometers PMQ II aufgenommen.

B. Umsetzung von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Säuren

I. Darstellung der Ausgangssubstanzen

1) Stickstoffwasserstoffsäure ⁵⁰

65.0 g (1 Mol) Natriumazid werden nach H. Wolff mit 50.0 g (0.5 Mol) konz. Schwefelsäure in Gegenwart von 400 ccm Benzol oder Chloroform umgesetzt. 1.00 ccm der benzolischen bzw. chloroformischen Lösung wird mit n/10 Natronlauge titriert.

Die Lösung enthält 73.4 mg (7.3%) Stickstoffwasserstoffsäure/ccm (Lit. 4-10%). Die Ausbeute beträgt 83% d.Th.

2) Aluminiumazid ^{51, 52}

16.0 g (0.12 Mol) Aluminiumchlorid werden in 300 ccm abs. Tetrahydrofuran gelöst und nach R. Huisgen und I. Ugi ⁵² mit 65.0 g (1 Mol) Natriumazid umgesetzt. Der Gehalt der Lösung von 50.5 mg (0.33 mMol) Aluminiumazid/ccm wird durch Titration mit n/10 Natronlauge gegen Bromthymolblau ermittelt. Die Ausbeute beträgt 83% d.Th. (Lit. ⁵² 89% d.Th.).

0.33 m Lösung von Aluminiumazid in Tetrahydrofuran muss bei 30-35° aufbewahrt werden, da sonst ein Teil des Aluminiumazids auskristallisiert.

3) Aluminiumcyanat

16.0 g (0.12 Mol) Aluminiumchlorid werden analog 2) in 300 ccm abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren mit 81.1 g (1 Mol) fein verriebenem, trockenem Kaliumcyanat umgesetzt. Nach 2 Tagen ist die Lösung chlorfrei. Nun wird abdekantiert. Die Gehaltsbestimmung erfolgt analog 2).

Ausbeute: 47.4 mg (0.31 mMol) Aluminiumcyanat/ccm (77% d.Th.).

4) Rhodanwasserstoffsäure ⁵³

38.9 g (0.4 Mol) Kaliumrhodanid werden nach P. Klason mit 29.4 g (0.3 Mol) Schwefelsäure umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird sofort mit 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit geglühtem Magnesiumsulfat wird der Gehalt der ätherischen Lösung durch Titration mit n/10 Natronlauge bestimmt.

Ausbeute: 230 mg (3.0 mMol) Rhodanwasserstoffsäure/ccm (65% d.Th.). Lit.

Keine Angabe der Ausbeute.

5) Siliciumrhodanid ⁵⁴

17.0 g (0.1 Mol) Silicium-tetrachlorid werden nach J.E. Reynolds mit 172 g (0.5 Mol) Bleirhodanid umgesetzt. Nach 2 Tagen wird aufgearbeitet. Ausbeute: 20.3 g (68% d.Th.) Siliciumrhodanid. Schmp. 139-140° (Lit. 143.8°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

6) Zinkrhodanid ⁵⁵

13.6 g (0.1 Mol) wasserfreies Zinkchlorid werden nach G. Spacu und P. Voichescu mit 9.72 g (0.1 Mol) Kaliumrhodanid umgesetzt. Das Rohprodukt wird über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 20.3 g (86% d.Th.) Zinkrhodanid. Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

7) Thioessigsäure ⁵⁶

Eine gesättigte Lösung von Schwefelwasserstoff in 200 ccm Pyridin wird nach S. Sunner und T. Nilson mit 40.0 g (0.51 Mol) Acetylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 22.4 (58% d.Th.) Thioessigsäure. Sdp. 86-88°/730 Torr (Lit. 87-87.5°, 60% d.Th.).

8) Cyclohexanon-dimethyl-ketal ⁵⁷

19.6 g (0.2 Mol) Cyclohexanon werden nach B. Helferich und J. Hausen mit 33.5 g (0.22 Mol) ortho-Kieselsäure-tetramethylester umgesetzt. Ausbeute: 25.3 g (88% d.Th.) Cyclohexanon-dimethyl-ketal. Sdp. 50-52°/11 Torr (Lit. Sdp. 54-56°/13 Torr, 89% d.Th.).

9) Benzaldehyd-dimethyl-acetal ⁵⁷

21.2 g (0.2 Mol) Benzaldehyd werden nach B. Helferich und J. Hausen mit 33.5 g (0.22 Mol) ortho-Kieselsäure-tetramethylester umgesetzt. Ausbeute: 23.5 g (77% d.Th.) Benzaldehyd-dimethyl-acetal. Sdp. 75-78°/11 Torr (Lit. 70-90% d.Th., Sdp. ⁵⁸ 198-199°/762 Torr).

10) Dimethylamino-pivalinaldehyd ⁵⁹

18.0 g (0.25 Mol) Isobutyraldehyd und 16.3 g (0.2 Mol) Dimethylaminhydrochlorid werden nach C. Mannich, B. Lesser und F. Silten mit 9.00 g (0.3 Mol) Paraformaldehyd umgesetzt. Ausbeute: 8.02 g (32% d.Th.) Dimethylamino-pivalinaldehyd. Sdp. 141-143°/730 Torr (Lit. 142-144°), Lit. Keine Angabe der Ausbeute. Die Base wird mit 76% d.Th. in das Hydrochlorid überführt. Schmp. 149-151° (Lit. 152-153°).

11) β -Diäthylamino-äthyl-methyl-keton ⁶⁰

70.0 g (1.2 Mol) Aceton und 48.9 g (0.6 Mol) Dimethylamin-hydrochlorid werden nach H.J. Hagemeyer jr. mit 24.0 g (0.8 Mol) Paraformaldehyd umgesetzt.

Ausbeute: 68.4 g (80% d.Th.) β -Diäthylamino-äthyl-methyl-keton. Sdp. 69-71°/11 Torr (Lit. 74-75°/15 Torr, 80% d.Th.).

12) β -Morpholino-äthyl-methyl-keton ⁶¹

140 g (2.4 Mol) Aceton und 148 g (1.2 Mol) Morpholin-hydrochlorid werden nach R.H. Harradence und F. Lions mit 49.5 g (1.65 Mol) Paraformaldehyd umgesetzt.

Ausbeute: 130 g (69% d.Th.) β -Morpholino-äthyl-methyl-keton. Sdp. 87-91°/2 · 10⁻² Torr (Lit. 73% d.Th.).

Die Base wird mit 71% d.Th. in das Hydrochlorid überführt. Schmp. 166-168°.

13) 4-Morpholino-3-phenyl-butan-2-on-hydrochlorid ⁶²

67.1 g (0.5 Mol) Benzyl-methyl-keton und 61.8 g (0.5 Mol) Morpholin-hydrochlorid werden nach W. Wilson und Zu-Yoong Kyi mit 24.0 g (0.8 Mol) Paraformaldehyd umgesetzt.

Ausbeute: 91.3 g (67% d.Th.) 4-Morpholino-3-phenyl-butan-2-on-hydrochlorid. Schmp. 174-176° (Lit. 175-176°, 70% d.Th.).

14) Mono-phenyl-phosphorsäure ⁶³

a) 94.1 g (1 Mol) Phenol werden nach J.M.A. Hoeflake mit 230 g (1.5 Mol) Phosphoroxychlorid umgesetzt.

Ausbeute: 141 g (67% d.Th.) Phenoxy-phosphoryl-dichlorid. Sdp. 115-118°/11 Torr (Lit. 240-243°, 32% d.Th.).

b) 110 g (0.5 Mol) Phenoxy-phosphoryl-dichlorid werden nach J.M.A. Hoeflake mit 45.0 g (1.25 Mol) Wasser umgesetzt.

Ausbeute: 5.46 g (63% d.Th.) Mono-phenyl-phosphorsäure. Schmp. 95-98° (Lit. 99.5°). Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

II. Umsetzung von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure

1) 1-o, o' -Dimethyl-phenyl-5-hydroxymethyl-tetrazol

40 ccm (68 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform werden mit 4.00 ccm (53 mMol) 40 proz. Formalin versetzt. Nach Zugabe von 30 ccm Tetrahydrofuran resultiert ein homogenes Gemisch, in das 6.56 g (50 mMol) 2,6-Dimethyl-phenyl-isocyanid eingetragen werden. Nach 8 Wochen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Durch Einengen der schwach gelben Lösung i. Vak. erhält man 10.21 g gelbes, mit vielen Kristallen durchsetztes Harz. Es wird 1 Tag im Exsiccator über Phosphorpentoxyd aufbewahrt. Nach Anreiben mit 20 ccm Äther können 4.44 g (43% d. Th.) farblose Nadeln abgesaugt werden. Schmp. 109-111°. Es wird aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.72 g (36% d. Th.). Schmp. 113-114°.

Die reine Substanz schmilzt bei 114-115°.

Analyse V 36: 3.388 mg Substanz, 7.320 mg CO₂, 1.710 mg H₂O
1.779 mg Substanz, 0.457 ccm N₂ bei 24° u. 716 Torr

C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O (204.2)	Ber. C 58.81 H 5.92 N 27.43
	Gef. C 58.96 H 5.65 N 27.81

2) 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2, 2, 2-trichlor-äthyl]-tetrazol

40 ccm (68 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform werden mit 7.37 g (50 mMol) wasserfreiem Chloral versetzt. Unter Eiskühlung und Umschütteln werden 5.45 g (50 mMol) Cyclohexyl-isocyanid rasch zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dabei heiss. Nach 1 Sde. ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Durch Einengen der intensiv gelb gefärbten Lösung i. Vak. erhält man 13.67 g (96% d. Th.) gelbe Nadeln. Rohschmp. 129-151°. Das Rohprodukt wird in 150 ccm Benzol gelöst und die Lösung auf ca. 30 ccm eingeeengt. Dann lässt man aus der übersättigten Lösung auskristallisieren.

Ausbeute: 10.27 g (69% d. Th.) hellgelbe, nach nochmaligem Umkristallisieren farblose Nadeln. Schmp. 170-171°.

Analyse V 30: 3.951 mg Substanz, 5.188 mg CO₂, 1.440 mg H₂O
1.830 mg Substanz, 0.319 ccm N₂ bei 26° u. 716 Torr

C ₉ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O (299.6)	Ber. C 36.08 H 4.37 N 18.70
	Gef. C 35.83 H 4.08 N 18.71

3) 1-o, o' -Dimethyl-phenyl-5-[1-hydroxy-2, 2, 2-trichlor-äthyl] -tetrazol

40 ccm (78 mMol) 8.4 proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure werden mit 7.37 g (50 mMol) wasserfreiem Chloral versetzt. 6.56 g (50 mMol) 2,6-Dimethyl-phenyl-isocyanid werden in die eisgekühlte Lösung eingetragen, die bis zur Auflösung des Isonitrils umgeschüttelt wird. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich etwas. Nach 1 Stde. fällt ein dicker Niederschlag von gelben Nadeln aus. Nach 6 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Die überstehende dunkelbraune Lösung wird abdekantiert und eingeengt. 7.02 g dunkelbraunes Harz. Die rohen, gelben Kristalle (11.48 g d. i. 71% d. Th.) schmelzen bei 168-172°. Das Rohprodukt wird in 150 ccm Benzol gelöst. Die Lösung wird auf ca. 30 ccm eingeengt. Dann lässt man aus der übersättigten Lösung auskristallisieren.

Ausbeute: 10.42 g (65% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 171-173°.

Analyse V 27: 3.010 mg Substanz, 4.543 mg CO₂, 0.970 mg H₂O
2.112 mg Substanz, 0.346 ccm N₂ bei 24° u. 716 Torr

C₁₁H₁₁Cl₃N₄O (321.6) Ber. C 41.08 H 3.45 N 17.42
Gef. C 41.19 H 3.61 N 17.43

4) 1-p-Diäthylamino-phenyl-5-[1-hydroxy-2, 2, 2-trichlor-äthyl] -tetrazol

40 ccm (68 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform werden mit 7.37 g (50 mMol) wasserfreiem Chloral versetzt. Unter Umschütteln und Eiskühlung werden 8.71 g (50 mMol) p-Diäthylamino-phenyl-isocyanid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch färbt sich dunkelbraun und wird heiss. Es scheiden sich sofort braune Nadeln ab. Sie werden abgesaugt.

Ausbeute: 17.27 g (95% d. Th.), Rohschmp. 158-160°.

Die reine, aus einem Gemisch von Benzol und Alkohol umkristallisierte Substanz schmilzt bei 159.5-161°. Sie ist infolge Autoxydation hellbraun gefärbt.

Analyse V 33: 2.710 mg Substanz, 4.278 mg CO₂, 1.060 mg H₂O
1.318 mg Substanz, 0.233 ccm N₂ bei 24° u. 728 Torr

C₁₃H₁₆Cl₃N₅O (364.7) Ber. C 42.82 H 4.28 N 19.21
Gef. C 43.08 H 4.38 N 19.46

5) 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2-methyl-propyl] -tetrazol

40 ccm (68 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform werden mit 4.33 g (60 mMol) frisch destilliertem Isobutyraldehyd versetzt. Unter Umschütteln und Eiskühlung werden 5.45 g (50 mMol) Cyclohexyl-isocyanid rasch zugetropft. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei. Nach 3 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Durch Einengen der schwach gelben Lösung

i. Vak. erhält man 10.80 g (97% d. Th.) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 83-94°. Es wird aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 9.54 g (85% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 95-97°.

Die reine Substanz schmilzt bei 97-99°.

Analyse V 1: 3.592 mg Substanz, 7.750 mg CO₂, 2.840 mg H₂O
1.751 mg Substanz, 0.407 ccm N₂ bei 23° u. 715 Torr

C ₁₁ H ₂₀ N ₄ O (224.3)	Ber.	C 58.90	H 8.99	N 24.98
	Gef.	C 58.88	H 8.85	N 25.16

6) 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2-propyl]-tetrazol

2.725 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden analog 5) mit 2.90 g (50 mMol) trockenem Aceton und 20 ccm (34 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt. Nach 20 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Durch Einengen i. Vak. erhält man 4.11 g gelbes Öl, das nach Anreiben teilweise kristallisiert. Nach Digerieren mit 15 ccm kaltem Cyclohexan wird abgesaugt. Das Rohprodukt (3.01 g) schmilzt bei 82-104°. Es wird aus Cyclohexan/Benzol umkristallisiert (2.17 g, 41% d. Th., Schmp. 101-109°). Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Benzol erhält man 1.73 g (32% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 115-117° (vgl. S. 48).

7) 1-Cyclohexyl-5-[phenyl-hydroxy-methyl]-tetrazol

2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden analog 5) mit 3.18 g (30 mMol) frisch destilliertem Benzaldehyd und 20 ccm (34 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt. Nach 3 Wochen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Durch Einengen i. Vak. erhält man 3.95 g von hellgelben Kristallen durchsetztes Harz. Man digeriert mit 20 ccm heissem Cyclohexan und saugt ab. Es bleiben 1.31 g hellgelbe Kristalle zurück. Schmp. 52-87°. Es wird zweimal aus Cyclohexan/Benzol und anschliessend aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 452 mg (7% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 104-107° (vgl. S. 48).

8) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit β-Diäthylamino-äthyl-methylketon und Stickstoffwasserstoffsäure

1.09 g (10 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden analog 5) mit 1.43 g (10 mMol) β-Diäthylamino-äthyl-methyl-keton und 14.5 ccm (25 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt. Nach wenigen Minuten setzt eine gelinde Gasentwicklung ein, die etwa 7 Stdn. anhält. Nach 3 Wochen wird i. Vak. eingengt. Man erhält 2.85 g gelbes Öl. Es kann keine definierte Verbindung isoliert werden.

Eine Blindprobe mit β -Diäthylamino-äthyl-methyl-eton und Stickstoffwasserstoffsäure zeigt das gleiche Phänomen der Gasentwicklung. Zur Klärung des Falles bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

9) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Benzochinon und Stickstoffwasserstoffsäure

2.70 g (25 mMol) Benzochinon werden in 30 ccm Benzol gelöst und analog 5) mit 2.73 g (25 mMol) Cyclohexylisocyanid und 20 ccm (39 mMol) 8.4 proz. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt. Innerhalb 7 Stdn. scheidet sich ein dichter Niederschlag von dunkelbraunen Nadeln ab. Er wird abgesaugt (1.91 g, Schmp. 171-174° unt. Zers.). Laut IR-Absorptionsspektrum und Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe (167-172° unt. Zers.) handelt es sich um Azido-hydrochinon⁶⁵ (vgl. S. 54). Die Ausbeute beträgt 47% d. Th.

Durch Einengen des Filtrats i. Vak. erhält man 5.79 g dunkelbraunes Harz.

III. Umsetzung von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Aluminiumazid

1) 1-Benzyl-5-[1-hydroxy-2, 2-dimethyl-3-dimethylamino-propyl]-tetrazol

8.28 g (50 mMol) Dimethylamino-pivalinaldehyd-hydrochlorid werden in 30 ccm trockenem Chloroform gelöst und mit 80 ccm (27 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 5.86 g (50 mMol) Benzyl-isocyanid zugegeben. Nach 2 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Das Reaktionsgemisch wird in 60 ccm 15 proz. Natronlauge ausgegossen und bis zur Auflösung jeglichen Niederschlages geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Schicht einmal mit 40 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, je einmal mit 30 ccm 15 proz. Natronlauge und 30 ccm Wasser gewaschen und mit geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Einengen der gelben Lösung i. Vak. erhält man 14.06 g (97% d. Th.) gelbe Nadeln, Schmp. 93-99°. Es wird aus Cyclohexan/Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 11.88 g (82% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 99-101°.

Die reine Substanz schmilzt bei 100.5-101.5°.

Analyse V 28: 2.838 mg Substanz, 6.510 mg CO₂, 2.100 mg H₂O
1.454 mg Substanz, 0.321 ccm N₂ bei 23° u. 717 Torr

C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O (289.4)	Ber.	C 62.26	H 8.01	N 24.20
	Gef.	C 62.60	H 8.28	N 24.02

2) 1-o, o' -Dimethyl-phenyl-5-[1-hydroxy-2, 2-dimethyl-3-dimethylamino-propyl]-tetrazol

8.28 g (50 mMol) Dimethylamino-pivalinaldehyd-hydrochlorid werden in 30 ccm trockenem Chloroform gelöst und mit 80 ccm (27 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran und 6.56 g (50 mMol) 2, 6-Dimethyl-phenyl-isocyanid analog 1) umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 10 Tage.

Als Rohausbeute erhält man 14.56 g (96% d. Th.) gelbe Nadeln. Schmp. 109-118°. Es wird aus Cyclohexan/Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 12.28 g (81% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 119-121°.

Die reine Substanz schmilzt bei 123-124°.

Analyse V 25: 3.687 mg Substanz, 8.546 mg CO₂, 2.720 mg H₂O
1.200 mg Substanz, 0.256 ccm N₂ bei 23° u. 720 Torr

C ₁₆ H ₂₅ N ₅ O (303.4)	Ber.	C 63.33	H 8.25	N 23.08
	Gef.	C 63.25	H 8.25	N 23.30

3) 1-Cyclohexyl-5-[phenyl-hydroxy-methyl]-tetrazol

80 ccm (27 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 6.36 g (60 mMol) frisch destilliertem Benzaldehyd und 5.45 g (50 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Der Reaktion werden 3 Tropfen Borfluorid-ätherat zugesetzt. Nach 3 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Die Aufarbeitung erfolgt analog 1). Die Rohausbeute beträgt 12.14 g (94% d. Th.) gelbe Nadeln. Schmp. 101-104°. Es wird aus Cyclohexan/Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 11.14 g (86% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 105.5-107.5°. Die reine Substanz schmilzt bei 107.5-108.5°.

Analyse V 26: 3.469 mg Substanz, 8.300 mg CO₂, 2.180 mg H₂O
1.150 mg Substanz, 0.230 ccm N₂ bei 24° u. 728 Torr

C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O (258.3)	Ber.	C 65.09	H 7.02	N 21.69
	Gef.	C 65.29	H 7.03	N 22.02

4) 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2-propyl]-tetrazol

80 ccm (27 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 4.80 g (100 mMol) trockenem Aceton und 5.45 g Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich schwach. Nach 4 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Die Aufarbeitung erfolgt analog 1). Die Rohausbeute beträgt 10.15 g (96% d. Th.) gelbe Nadeln. Schmp. 110.5-116°. Es wird aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.41 g (80% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 115.5-117.5°. Die reine Substanz schmilzt bei 116.5-118°.

Analyse V 34: 2.696 mg Substanz, 5.634 mg CO₂, 2.110 mg H₂O
1.664 mg Substanz, 0.405 ccm N₂ bei 25° u. 728 Torr

C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O (210.3)	Ber.	C 57.12	H 8.63	N 26.65
	Gef.	C 57.03	H 8.76	N 26.71

5) 1-Cyclohexyl-5-[1-phenyl-1-hydroxy-1-äthyl]-tetrazol

80 ccm (27 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 6.61 g (55 mMol) Acetophenon und 5.45 g (50 mMol) Cyclohexyl-isocyanid umgesetzt. Der Reaktion werden 3 Tropfen Borfluorid-ätherat zugesetzt. Nach 14 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Die Aufarbeitung erfolgt analog 1).

Die Rohausbeute beträgt 12.78 g (94% d. Th.) gelbe Nadeln. Schmp. 153-171°. Es wird aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 9.26 g (68% d. Th.) farblose Nadeln. Schmp. 178-181°. Die reine Substanz schmilzt bei 181-182°.

Analyse V 29: 3.596 mg Substanz, 8.738 mg CO₂, 2.450 mg H₂O
1.637 mg Substanz, 0.319 ccm N₂ bei 24° u. 709 Torr

C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O (272.4)	Ber.	C 66.15	H 7.42	N 20.57
	Gef.	C 66.31	H 7.62	N 20.89

6) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Benzophenon und Aluminiumazid

40 ccm (13.5 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 4.55 g (25 mMol) Benzophenon und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Der Reaktion werden 3 Tropfen Borfluoridätherat zugegeben. Nach 3 Monaten wird analog 1) aufgearbeitet. Man erhält 6.28 g gelbes, nach Isonitril riechendes Öl, das laut IR-Absorptionsspektrum Benzophenon enthält.

7) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit β -Morpholino-äthyl-methyl-keton-hydrochlorid und Aluminiumazid

4.84 g (25 mMol) β -Morpholino-äthyl-methyl-keton-hydrochlorid werden in 50 ccm trockenem Chloroform suspendiert und mit 40 ccm (13.5 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach wenigen Minuten setzt eine schwache Gasentwicklung ein, die etwa 1 Tag anhält. Nach 3 Wochen wird analog 1) aufgearbeitet. Man erhält 6,08 g braunes, nach Isonitril riechendes Harz (vgl. II, 8).

8) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit 4-Morpholino-3-phenyl-butan-2-on-hydrochlorid und Aluminiumazid

6.74 g (25 mMol) 4-Morpholino-3-phenyl-butan-2-on-hydrochlorid werden in 50 ccm trockenem Chloroform suspendiert und mit 40 ccm (13.5 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach wenigen Minuten setzt eine schwache Gasentwicklung ein, die etwa 1 Tag anhält. Nach 3 Wochen wird analog 1) aufgearbeitet. Man erhält 7.94 g braunes, nach Isonitril riechendes Harz (vgl. II, 8).

9) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Campher und Aluminiumazid

80 ccm (27 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 4.21 g (25 mMol) Campher und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Der Reaktion werden 3 Tropfen Borfluoridätherat zugegeben. Nach 3 Monaten wird analog 1) aufgearbeitet. Man erhält 2.79 g gelbes, nach Campher riechendes Harz.

IV. Umsetzung von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und verschiedenen Säuren

1) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd und Cyansäure

8.11 g (100 mMol) gepulvertes Kaliumcyanat werden in 100 ccm abs. Tetrahydrofuran suspendiert und mit 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung werden innerhalb 5 Min. 10 ccm (49.8 mMol) 4.98 m frisch bereitete, ätherische Salzsäure zugetropft. Nach 1 Stde. ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt. Das Filtrat wird i. Vak. eingeengt. Der gelbe, harzige Rückstand (3.36 g) wird in 50 ccm Chloroform gelöst und je einmal mit 40 ccm 5 proz. Sodalösung und 20 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die Lösung wird mit Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man erhält 3.02 g gelbes Harz, aus dem kein kristallines Produkt gewonnen werden kann.

2) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Aceton und Rhodanwasserstoffsäure

4.81 g (100 mMol) trockenes Aceton und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 50 ccm abs. Äther gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung werden innerhalb 5 Min. 20 ccm (78 mMol) 3.90 m frisch bereitete, ätherische Rhodanwasserstoffsäure zugetropft. Aus der dunkelbraunen Lösung fällt sofort ein gelber Niederschlag aus. Er wird abgesaugt (4.06 g, Schmp. 195-198° unt. Zers.). Nach Umkristallisieren aus Benzol/Tetrahydrofuran erhält man 3.34 g hellgelbe

Nadeln. Schmp. 199-200⁰ unt. Zers. K.F. Rosendahl ermittelte die Substanz als 1-Cyclohexyl-2, 4-dithioketo-1, 2, 3, 4-tetrahydro-1, 3, 5-triazin.

Die Ausbeute beträgt 59% d. Th.

Führt man die Umsetzung in Abwesenheit von Aceton durch, so wird eine Rohausbeute von 84% d. Th. (Schmp. 200-202⁰ unt. Zers.) erzielt.

Die reine Substanz schmilzt bei 202-203⁰ unt. Zers.

Analyse V R: 3.420 mg Substanz, 5.994 mg CO₂, 1.830 mg H₂O
1.930 mg Substanz, 0.329 ccm N₂ bei 25⁰ u. 715 Torr
5.156 mg Substanz, 4.44 ccm n/50 Jodlösung

C₉H₁₃N₃S₂ (227.4)

Ber. C 47.54 H 5.76 N 18.48 S 28.21

Gef. C 47.83 H 5.99 N 18.37 S 27.61

3) Umsetzung von 2,6-Dimethyl-phenyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd und Thioessigsäure

3.28 g (25 mMol) 2,6-Dimethyl-phenyl-isocyanid und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd werden in 40 ccm Benzol gelöst und unter Umschütteln mit 1.90 g (25 mMol) Thioessigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich ganz schwach. Nach 3 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Durch Einengen der gelben Lösung i. Vak. werden 4.31 g intensiv gelbe, nach Thioessigsäure riechende Prismen erhalten. Schmp. 52-61⁰. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man 2.81 g gelbe Nadeln. Schmp. 66-70⁰. Auch durch mehrmaliges Umkristallisieren gelingt es nicht das Schmelzintervall zu verkleinern. Die Substanz ist nur begrenzt haltbar und gibt Schwefelwasserstoff ab.

Die Verbrennungsanalyse lässt den Schluss zu, dass die Verbindung durch Addition von Thioessigsäure an 2,6-Dimethyl-phenyl-isocyanid entstanden ist. Demzufolge würde die Ausbeute 61% d. Th. betragen. Zur Aufklärung der Struktur bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

Analyse V T: 3.192 mg Substanz, 7.530 mg CO₂, 1.880 mg H₂O
3.258 mg Substanz, 0.198 ccm N₂ bei 24⁰ u. 725 Torr

C₁₁H₁₃NOS (207.3) Ber. C 63.83 H 6.32 N 6.76

Gef. C 64.38 H 6.32 N 6.66

4) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd und Mono-phenyl-phosphorsäure

4. 35 g (25 mMol) Mono-phenyl-phosphorsäure und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd werden in 40 ccm abs. Tetrahydrofuran gelöst. Unter Umschütteln und Eiskühlung werden 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dabei heiss. Der Geruch nach Isonitril ist sofort verschwunden. Durch Einengen i. Vak. erhält man 8.20 g gelbes, zähes Harz.

5) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd und Pikrinsäure

5. 73 g (25 mMol) Pikrinsäure und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd werden in 60 ccm Benzol gelöst. Unter Umschütteln und Eiskühlung werden 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird warm und färbt sich rot. Der Geruch nach Isonitril verschwindet sofort. Durch Einengen i. Vak. erhält man 9.89 g tiefrotes, zähes Harz.

V. Weitere Umsetzungen mit Isonitrilen

1) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Cyclohexanon-dimethyl-ketal und Aluminiumazid

40 ccm (13.5 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 3.60 g (25 mMol) Cyclohexanon-dimethyl-ketal und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach 3 Monaten wird analog III, 1) aufgearbeitet. Man erhält 1.73 g gelbes, nach Isonitril riechendes Öl.

2) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Benzaldehyd-dimethyl-acetal und Aluminiumazid

40 ccm (13.5 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 3.90 (25 mMol) Benzaldehyd-dimethyl-acetal und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach 3 Monaten wird analog III, 1) aufgearbeitet. Man erhält 1.97 g gelbes, nach Isonitril riechendes Harz.

3) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Vinylacetat und Stickstoffwasserstoffsäure

20 ccm (34 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform werden mit 2.58 g (30 mMol) Vinylacetat und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach 14 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Durch Einengen i. Vak. erhält man 3.95 g gelbes Öl.

4) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit α -Methyl-styrol und Stickstoffwasserstoffsäure

20 ccm (34 mMol) 7.3 proz. Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform werden mit 2.95 g (25 mMol) α -Methyl-styrol und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach 14 Tagen ist der Geruch nach Isonitril verschwunden. Durch Einengen i. Vak. erhält man 3.86 g gelbes Öl.

5) Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid mit Styroloxyd und Aluminiumazid

40 ccm (13.5 mMol) 0.33 m Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 3.00 g (25 mMol) Styroloxyd und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach 3 Monaten wird analog III, 1) aufgearbeitet. Man erhält 3.47 g gelbes, nach Isonitril riechendes Öl.

C. Darstellung der Vergleichssubstanzen

1) Thionyl-o-toluidin ⁴⁶

10.7 g (100 mMol) o-Toluidin werden nach A. Michaelis und R. Herz mit 10.9 g (100 mMol) Thionylchlorid umgesetzt.
Ausbeute: 12.3 g (81% d. Th.) Thionyl-o-toluidin. Sdp. 91-92°/11 Torr. Lit.
Keine Angabe der Ausbeute.

2) N,N'-Di- β -naphthyl-formamidin ⁴⁸

1.00 g (7 mMol) β -Naphthylamin werden nach F.B. Dains ⁶⁴ mit 2.00 g (13 mMol) ortho-Ameisensäure-äthylester umgesetzt.
Ausbeute: 859 mg (83% d. Th.) N,N'-Di- β -naphthyl-formamidin. Schmp. 185-186° (Lit. ⁴⁸ 186°).

3) Azido-hydrochinon ⁶⁵

1.08 g (10 mMol) Benzochinon werden nach E. Oliveri-Mandalà mit 20 ccm (39 mMol) 8.4% benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt.
Ausbeute: 1.03 g (69% d. Th.) Azido-hydrochinon. Schmp. 171-174° unt. Zers. Lit. Keine Angabe der Ausbeute.

Literaturverzeichnis

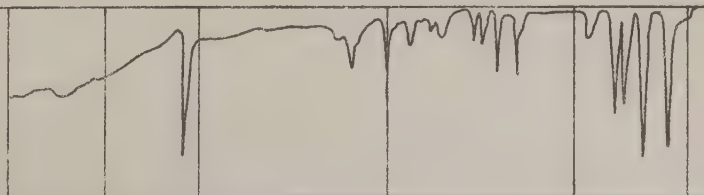
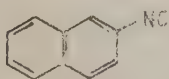
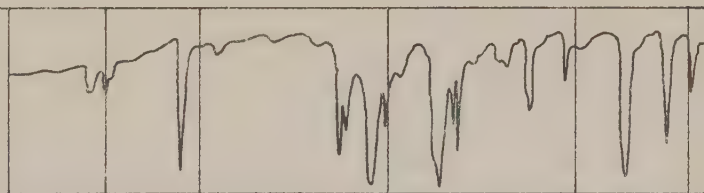
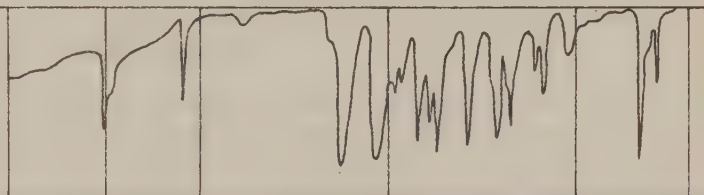
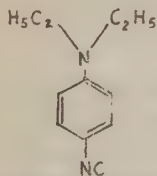
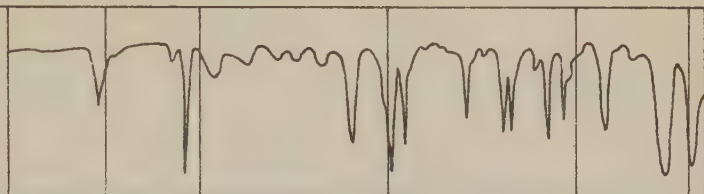
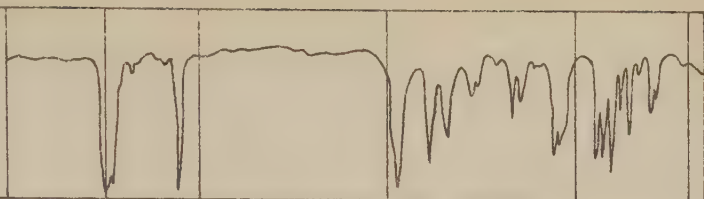
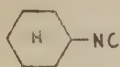
- 1) Sammelreferate:
V. Migridichian, The Chemistry of Organic Cyanogen Compounds, S. 393,
Reinhold Publishing Corporation, New York 1947
P. Kurtz, Methoden der organischen Chemie VIII, 351, Georg Thieme,
Stuttgart 1952
- 2) A. W. Hofmann, C.R. hebdomadaire Séance Acad. Sci. 65, 484 (1867).
Liebigs Ann. Chem. 144, 114 (1867); 146, 107 (1868)
- 3) A. Gautier, Liebigs Ann. Chem. 146, 119 (1868);
Ann. Chimie (4) 17, 103, 203 (1869)
- 4) L. Malatesta, Gazz. chim. ital 77, 238 (1947)
- 5) E. Schmidt, unveröffentlicht
- 6) A. Gautier, Organic Synthesis 35, 62 (1955)
- 7) R. Wegler, Privatmitteilung
- 8) I. Hagedorn u. H. Tönjes, Pharmazie 12, 570 (1957)
- 9) Nach Abschluss unserer Versuche (DP-Anmeldung U 5260 IVb 12 o von
I. Ugi und R. Meyr vom 2.4.1958) berichteten W.R. Hertler und E.J. Corey¹²,
dass es ihnen in drei Fällen gelungen war, aus Formamiden mit Hilfe von
p-Toluolsulfochlorid und Pyridin Isonitrile darzustellen.
- 10) M. Passerini, Gazz. chim. ital. 61, 964 (1931)
- 11) R.H. Baker u. D. Stanonis, J. Amer. chem. Soc. 73, 699 (1951)
- 12) W.R. Hertler u. E.J. Corey, J. org. Chemistry 23, 1221 (1958)
s.a. M. Lipp, F. Dallacker u. I. Meier zu Köcker, Mh. Chem. 90, 41 (1949)
- 13) J. Hine u. M. Hine, J. Amer. chem. Soc. 74, 5266 (1952)
- 14) A. Gautier, Ann. chimie (4) 17, 103, 247 (1869);
Liebigs Ann. Chem. 149, 155 (1869)
- 15) T.L. Davis u. W.E. Yelland, J. Amer. chem. Soc. 59, 1998 (1937)
- 16) J.U. Nef, Liebigs Ann. Chem. 270, 267, 274, 309, 320 (1892)
- 17) D. Ross, Dissertation Universität München 1957
- 18) W. Schneidewind, Ber. deutsch.chem. Ges. 21, 1323 (1888)
- 19) J.U. Nef, Liebigs Ann. Chem. 270, 267, 274, 309, 320 (1892)
- 20) H. Lindemann u. L. Wiegrebe, Ber. deutsch. chem. Ges. 63, 1650 (1930)
- 21) B.L. Crawford u. J.L. Dinsmore, J. chem. Physics 18, 983, 1682 (1950)
P.N. Schatz u. D.F. Horbig, ebenda 21, 1516 (1953)
- 22) Sammelreferat: T.L. Brown, Chem. Reviews 58, 581 (1958)
- 23) Sammelreferat: C.P. Smyth, Dielectric Behaviour and Structure, S. 283,
317, The Chemical Catalog Co., New York 1955
- 24) P. Sensi u. G. Gallo, Gazz. chim. ital. 85, 224 (1955).
H.W. Thompson u. G. Steel, Trans. Faraday Soc. 52, 1451 (1956).
M.R. Mander u. H.W. Thompson, ebenda 53, 1402 (1957)
T.L. Brown, J. Amer. chem. Soc. 80, 794 (1958)

- 25) Sammelreferat: H. Hoyer, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 49, 97 (1943)
G. Briegleb, ebenda 50, 35 (1944)
- 26) E. Oliveri-Mandalà u. B. Alagna, Gazz. chim. ital. 40, II, 442 (1910)
- 27) I. Ugi u. C. Steinbrückner, Chem. Ber. im Druck
- 28) M. Sekiya u. K. Oishi, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 73, 1017 (1953); C. A. 48, 10663 (1954)
- 29) J. J. Ritter u. J. Kalish, J. Amer. chem. Soc. 70, 4048 (1948)
- 30) R. Wietzel, Dtsch. Reichs-Pat. 454459; C. 1928 I, 2540
- 31) C. A. Buehler u. Ch. A. Mackenzie, J. Amer. chem. Soc. 59, 421 (1937)
- 32) G. Tobias, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 2443 (1882)
- 33) O. Schmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2476 (1903)
- 34) A. F. Hollemann, J. C. Hartog u. T. v. d. Linden, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 704 (1911)
- 35) A. Ladenburg, Ber. dtsch. chem. Ges. 10, 1123 (1877)
- 36) H. R. Hirst u. J. B. Cohen, J. chem. Soc. (London) 67, 829 (1895)
- 37) F. D. Chattaway u. K. J. P. Orton, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 2396 (1900)
- 38) E. E. Slossen, Amer. chem. J. 29, 289 (1903)
- 39) E. Fröhlich u. E. Wedekind, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1009 (1907)
- 40) H. Brückner, Angew. Chem. 41, 955 (1928)
- 41) L. Limpach, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 640 (1888)
- 42) C. Liebermann u. P. Jacobson, Liebigs Ann. Chem. 211, 36 (1882)
- 43) W. J. Comstock u. H. L. Wheeler, Amer. chem. J. 13, 514 (1891)
- 44) T. B. Osborn u. W. G. Mixer, Amer. chem. J. 8, 346 (1886)
- 45) G. Th. Morgan u. F. M. Micklethwait, J. chem. Soc. (London) 87, 931 (1905)
- 46) A. Michaelis u. R. Herz, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 745 (1891)
- 47) W. R. Smith, Amer. chem. J. 16, 372 (1894)
- *) 48) R. Walther, J. prakt. Chem. 53, 472 (1896)
- 49) H. Wolff, Org. Reactions 3, 327, J. Wiley & Sons, Inc. New York 1946
- 50) E. Wiberg u. H. Michaud, Z. Naturforsch. 96, 495 (1954)
- 51) R. Huisgen u. I. Ugi, Chem. Ber. 90, 2914 (1957)
- 52) P. Klason, J. prakt. Chem. 35, 400 (1887)
- 53) J. E. Reynolds, J. chem. Soc. (London) 89, 397 (1906)
- 54) G. Spacu u. P. Voichescu, Z. anorg. Chem. 227, 129 (1936)
- 55) S. Sunner u. T. Nilson, Svensk kem. Tidskr. 54, 163 (1942)
- 56) B. Helferich u. J. Hausen, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 795 (1924)
- 57) W. Voss, Liebigs Ann. Chem. 485, 293 (1931)
- 58) C. Mannich, B. Lesser u. F. Silten, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 381 (1932)
- 59) H. J. Hagemeyer jr., J. Amer. chem. Soc. 71, 1119 (1949)
- 60) R. H. Harradence u. F. Lions, J. Proc. Royal Soc. N.S. Wales 72, 233 (1938); C. 1939 I, 4958

- 62) W. Wilson u. Zu Yoong Kyi, J. chem. Soc. (London) 1321 (1952)
- 63) J. M. A. Hoeflake, Rec. trav. chim. (Pays Bas) 36, 24 (1916)
- 64) F. B. Dains, Ber. chem. dtsch. Ges. 35, 2496 (1902)
- 65) E. Oliveri-Mandalà, Gazz. chim. ital. 45, II, 120 (1915)

- ^{*)} 49) T. L. Brown u. M. T. Rogers J. Amer. chem. Soc. 79, 577 (1957)

← cm^{-1} 3000 2000 1500 1000 700



Lebenslauf

Am 16. November 1929 wurde ich als Sohn des Metzgermeisters Andreas Meyr und dessen Ehefrau Anna, geb. Plürzer in München geboren.

Vom April 1936 bis Februar 1940 besuchte ich die Volksschule in München. Im Frühjahr 1940 trat ich in die Ludwigsoberrealschule in München ein. Dort legte ich im Juni 1949 die Reifeprüfung ab.

An der Universität München begann ich im Wintersemester 1949/50 das Studium der Chemie, das ich nach mehreren Unterbrechungen von insgesamt 5 Semestern im Wintersemester 1960/61 beendete. Im Juli 1954 legte ich die Vordiplomprüfung und im Dezember 1957 die Diplom-Hauptprüfung für Chemiker ab. Auf Anregung von Priv.-Doz. Dr. I. Ugi begann ich im Januar 1958 mit der Ausführung der hier beschriebenen Untersuchungen.

